

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° 323

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

par

Pierre BIANQUIS

*Externe des Hôpitaux de Paris,
Né à Rouen (Seine-Inférieure), le 27 Octobre 1893.*

Du Traitement de la Syphilis

par un

dérivé benzoïque soluble du bismuth
en injections intra-musculaires

Président : **M. ACHARD**, Professeur

PARIS
Imprimerie LE GALL
5, RUE ERARD, 5

1922

323

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

353

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

par

Pierre BIANQUIS

*Externe des Hôpitaux de Paris,
Né à Rouen (Seine-Inférieure), le 27 Octobre 1893.*

Du Traitement de la Syphilis

par un

dérivé benzoïque soluble du bismuth
en injections intra-musculaires



Président : **M. ACHARD**, Professeur

PARIS
Imprimerie LE GALL
5, RUE ERARD, 5

1922

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN :

PROFESSEURS :

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale
 Physiologie
 Chimie organique et chimie médicale
 Chimie organique et chimie générale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale
 Pathologie et Thérapeutique générale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène
 Médecin légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance

Clinique des maladies des enfants

Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-
 céphale

Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques

Clinique des maladies du système nerveux

Clinique des maladies contagieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique des maladies des voies urinaires

Clinique d'accouchement

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile

Clinique thérapeutique

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

M. ROGER

MM.

NICOLAS
 CUNEO
 Ch. RICHEL
 André BROCCA
 DESGREZ
 BEZANÇON
 BRUMPT
 Marcel LABBE
 RENON
 LECENE
 LETULLE
 PRENANT
 POUCHET
 CARNOT
 Léon BERNARD
 BALHAZARD
 MENETRIER
 ROGER
 ACHARD
 WIDAL
 GILBERT
 CHAUFFARD
 MARFAN
 NOBECOURT

X.

JEANSELME
 Perre MARIE
 TEISSIER
 DELBET
 LEJARS
 HARTMANN
 GOSSET
 DE LAPERSONNE
 LEGUEU
 BAR
 COUVELAIRE
 BRINDEAU
 J. L. FAURE
 Auguste BROCA
 VAQUEZ
 SEBILLEAU
 DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 ABRAMI
 ALGLAVE
 BASSET
 BAUDOIN
 BLANCHETIERI
 BRANCA
 CAMUS
 CHAMPY
 CHEVASSU
 CHIRAY
 CLERC
 DEBRE
 DESMARET

DUVOIR
 FIESSEINGER
 GARNIER
 GOUGEROT
 GREGOIRE
 GUENIOT
 GUILLAIN
 GUILLEMINOT
 HEINTZ-BOYER
 JOYEUX
 LABBE (Henri)
 Laignel-Lavastine
 LANGLOIS

LARDENNOIS
 LE LORIER
 LEMIERRE
 LEQUEUX
 LEREBoullet
 LERI
 LEVY-SOLAL
 MATHIEU
 METZGER
 MOCQUOT
 MULON
 OKINCZYC
 PHILIBERT

RATHERY
 RETTERER
 RIBIERRE
 RICHAUD
 ROUSSY
 ROUVIERE
 SCHWARTZ (A)
 TANON
 TERRIEN
 TIFFENEAU
 VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

LE PROFESSEUR ACHARD

*Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'Honneur*

A M. LE DOCTEUR HENRI GRENET

Médecin de l'hôpital Broca
Chevalier de la Légion d'honneur

en hommage de respect
et de reconnaissance

A M. LE DOCTEUR HENRI DROUIN

Chef de laboratoire à l'hôpital Broca

dont l'amitié nous fut précieuse
au cours de ce travail

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Une revue médicale (1) réunissait l'an dernier, sous forme d'enquête, les opinions des syphiligraphes les plus éminents au sujet du traitement de choix de la syphilis. Les uns, malgré les longs états de service du mercure, préconisaient l'emploi exclusif des arsénobenbenzoènes ; certains, au contraire, rejetaient l'usage de ceux-ci pour demeurer fidèles au traitement par les seuls mercuriaux ; d'autres enfin, plus éclectiques, se déclaraient partisans du traitement mixte arsenico-mercuriel. La seule conclusion générale, semblait-il, à en tirer, était qu'on ne pouvait pas encore réduire la thérapeutique antisiphilitique à un spécifique unique, mais que, jusqu'à plus ample informé, on ne devait écarter d'emblée ni les mercuriaux, ni les arsénobenzols (ni même l'iodure), tous conservant leurs indications respectives.

Depuis lors un spécifique nouveau, le **Bismuth** a fait son apparition en clinique, sous plusieurs formes, et a affirmé son action antisiphilitique. Nous avons eu le privilège de suivre l'étude de l'action d'un de ses sels, dérivé benzoïque sodique, dans le service de Monsieur le docteur H GRENET, médecin de l'hôpital Broca. Devant les résultats cliniques particulièrement heureux obtenus grâce à ce nouveau traitement par Monsieur le docteur H GRENET et Monsieur le docteur H.

(1) Voir Bibliographie 21.

DROUIN, nous nous sommes proposés de consacrer ce court travail à son étude. Nous dirons les raisons pour lesquelles il nous semble supérieur à d'autres préparations bismuthiques employées dans le traitement de la syphilis, et nous publierons quelques observations prises sur des malades en traitement à l'hôpital Broca.

Est-ce à dire que nous voyons dès à présent le bismuth remplacer le mercure et l'arsenic ? Tellé n'est certes pas notre opinion. Aucune raison théorique ne nous semble d'ailleurs pouvoir être invoquée en faveur d'un spécifique unique en chimio-thérapie. S'il ne faut pas s'encombrer d'une foule de médicaments (indice trop souvent de leur inefficacité respective) on ne doit délibérément écarter aucun remède actif. Dans le cas particulier de la syphilis, maladie à si longues échéances, une expérimentation s'étendant sur une grand nombre d'années pourrait seule permettre de conclure à une « stérilisation » véritable. Mais, dès aujourd'hui, en face d'un malade mercurio-et arsénio-résistant, ou devant un malade ne tolérant bien ni mercuriaux, ni arsénobenzols, le praticien serait trop heureux de pouvoir recourir à un autre spécifique qui, lui, serait peut-être facilement toléré et agirait où les autres ont échoué. D'autres médecins, que la crainte d'accidents toxiques rend hésitant à appliquer les arsénicaux, seraient certainement heureux d'avoir à leur disposition un autre médicament qui, avec des qualités de rapidité d'action analogues, ne présenterait pas les mêmes inconvénients.

Enfin, en attendant l'épreuve du temps, rien ne nous semblerait contre-indiquer, en bien des cas, un traitement mixte où, en séries alternantes, mercure, arsenic et bismuth conjugueraient leur action antisyphilitique.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE LA BISMUTHOTHERAPIE DANS LA SYPHILIS

En 1889, BALZER (1), se proposant d'utiliser le bismuth dans le traitement de la Syphilis, en aborde l'étude expérimentale ; mais devant les accidents consécutifs à son emploi, en particulier devant la stomatite bismuthique, il renonce à l'utiliser en thérapeutique humaine.

En 1916, SAUTON et ROBERT (2), reprenant l'étude expérimentale sur des animaux, mettent en évidence l'action préventive et même curative du bismuth contre la spirillose des poules et envisagent son action possible contre les trypanosomiasés, la fièvre récurrente et la syphilis,

En 1921 enfin les remarquables travaux de SAZERAC et LEVADITI (3) mettent définitivement en lumière l'action spécifique du bismuth contre la syphilis.

Dans leurs premières expériences sur des animaux, ces auteurs emploient le tartro-bismuthate de potassium et de sodium en solution aqueuse ; trop toxique pour être supporté par voie intra-veineuse, ce sel est

(1) Voir Bibliographie 1.

(2) Voir Bibliographie 2.

(3) Voir Bibliographie 3, 4, 5 et 6.

bien toléré par le lapin en injections sous-cutanées, et son action se montre efficace contre les lésions syphilitiques. Par la suite les mêmes auteurs étudient l'administration du tartro-bismuthrate de sodium et de potassium en suspension huileuse ; ils notent qu'avec une toxicité moindre il se montre ainsi tout aussi actif qu'en solution aqueuse.

D'autre part ces auteurs étudient l'action d'autres préparations bismuthiques et font des essais de traitement par voie buccale (sans résultats notables), par voie anale (avec des résultats partiels), par application locale sous forme de pommade ou de poudre (avec des effets temporaires qu'ils proposent d'utiliser dans un but prophylactique).

Ils étudient l'action du **citrate de bismuth ammoniacal** en solution aqueuse par voie sous-cutanée ; il se montre actif, mais plus toxique que le tartro-bismuthate.

Ils essayent le **lactate de bismuth soluble** en injections sous-cutanées et par voie buccale, puis le **sous-gallate de bismuth** dissous dans la soude normale, qui se montre actif mais très toxique ; en suspension huileuse il est moins toxique tout en restant actif.

Ils essayent aussi l'**oxy-iodo-gallate de bismuth** en suspension huileuse qui se montre assez actif mais plus toxique aussi que le tartro-bismuthate.

Le tartro-bismuthate de potassium et de sodium leur paraissant le plus indiqué parmi les sels de bismuth envisagés et expérimentés sur le lapin, SAZERAC et LEVADITI l'essayent sur l'homme. Des essais de solution aqueuse font écarter cette forme à cause de la trop grande réaction locale. Le **tartro-bismuthate de potassium et de sodium en suspension huileuse**, par voie intramusculaire, est finalement adopté par ces auteurs. Des malades atteints de syphilis primaire, secondaire

et tertiaire sont mis en traitement d'abord par eux, puis par L. FOURNIER et GUENOT (1) et d'autres médecins. Les tréponèmes disparaissent rapidement des lésions ouvertes ; celles-ci se cicatrisent en un court laps de temps ; la réaction de Wassermann s'atténue et devient négative, sinon après une première série d'injections, du moins, le plus souvent, après la seconde. Mais en regard de cette action curative on observe des inconvénients ou des accidents assez fréquents : phénomènes douloureux locaux, liséré gingival, stomatite, parfois de l'albuminurie.

A. MARIE et FOURCADE (2) étudient l'action du tartro-bismuthate sur des syphilis nerveuses et concluent à sa bonne influence « à la condition qu'il s'agisse de manifestations localisées plutôt que de syphilis diffuses du type P. G. avancées. ».

AZOULAY (3) cherche à associer l'action de la quinine à celle du bismuth ; il emploie à cette fin de l'**iodo-bismuthate de quinine** en suspension huileuse, par injections intra-musculaires profondes. Il signale une action antisyphilitique constante au point de vue clinique comme au point de vue sérologique.

Le **salicylate de bismuth** en suspension huileuse essayé par M. le professeur JANSELME et ses collaborateurs (4), est abandonné par eux à cause des réactions très accusées et prolongées que son emploi provoque. La même raison leur fait abandonner l'emploi du tartro-bismuthate de potassium et de sodium en suspension huileuse. Ils parent à cet inconvénient en utilisant une solution de tartro-bismuthate de potassium et de sodium en liqueur gluco-phéniquée, préparée par POMARET. Mais il devient alors indispensable de s'assurer

(1) Voir Bibliographie 7, 8, 9 et 10.

(2) Voir Bibliographie 11.

(3) Voir Bibliographie 14.

(4) Voir Bibliographie 16.

qu'aucune portion de la solution injectée dans le tissu musculaire ne puisse passer dans un vaisseau ouvert par l'aiguille.

En février 1922, H. GRENET et H. DROUIN communiquaient à l'Académie des Sciences (1) les premiers résultats obtenus par eux dans le traitement de la syphilis, grâce à l'emploi d'un **composé bismuthique de la série aromatique** (2). C'est à l'étude de ce dérivé phénolique qu'est consacré ce travail.

Signalons enfin que l'action du bismuth administré non plus à l'état de sels, mais à l'état métallique, à également été étudié, soit sous la forme de **bismuth colloïdal**, soit sous celle de **bismuth précipité**, en suspension dans l'huile ou dans une solution isotonique. FOURNIER et GUENOT (3) ont publié les résultats cliniques obtenus par eux avec ce dernier produit qui se montre aussi actif que les sels insolubles tout en provoquant moins souvent des accidents buccaux.

En résumé, nous voyons que, depuis l'apparition encore récente du bismuth en thérapeutique antisyphilitique, un grand nombre de préparations ont été expérimentées. Mais la plupart des auteurs se sont attachés à l'étude des sels insolubles acceptant peut-être trop facilement la condamnation prononcée contre les sels solubles, pour toxicité excessive, par Sazerac et Levaditi. C'est ce qui fait l'intérêt particulier du dérivé bismuthique étudié par H. GRENET et H. DROUIN, sel soluble assez peu toxique pour être toléré facilement même en injections intra-veineuses.

(1) Voir Bibliographie 20.

(2) Depuis lors une communication a été faite à l'Académie de Médecine sur l'emploi de ce dérivé bismuthique par MM. H. Grenet, H. Drouin et L. Richon : voir Bibliographie 22.

(3) Voir Bibliographie 10.

Quant à la valeur spécifique antisyphilitique du bismuth en général, elle est si bien reconnue aujourd'hui que L. FOURNIER et GUENOT (1) pouvaient conclure ainsi un exposé des résultats obtenus par eux grâce à l'emploi de différents dérivés bismuthiques :

« Voilà pourquoi la méthode nouvelle, ne le cédant
« à aucune autre en efficacité, innocuité et facilité d'em-
« ploi, nous paraît marquer un des plus grands progrès
« jusqu'ici réalisés en thérapeutique antisyphilitique.

« Voilà pourquoi nous pensons que le traitement bis-
« muthique doit être adopté par tous les praticiens
« comme traitement de choix de la syphilis. »

(1) Voir Bibliographie 10.

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU DERIVÉ SODIQUE DE L'ACIDE TRIOXYBISMUTHOBENZOÏQUE

A. Propriétés chimiques et physiques

Le sel de bismuth étudié par MM. H. GRENET et H. DROUIN est un composé bismuthique de la série aromatique, triphénolique, dérivé sodique de l'acide trioxybismuthobenzoïque 1-3-4-5 (acide gallique) ; il s'emploie stabilisé par adjonction de sulfite de soude en parties égales.

Ce dérivé bismutho-benzoïque est de réaction faiblement alcaline. Pur, il contient 45 0/0 de bismuth métallique ; après adjonction du sulfite stabilisateur le produit obtenu contient 20 0/0 de bismuth métallique.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre homogène, jaune clair, donnant extemporanément, à froid, dans l'eau distillée, une solution limpide d'un jaune plus ou moins foncé suivant le taux de concentration. Sa grande solubilité permet d'en injecter une dose thérapeutique relativement considérable sous un volume réduit.

Sa solution concentrée ne coagule pas les albumines

du sérum sanguin, et elle reste sans action sur les globules rouges.

En poudre, le dérivé bismutho-benzoïque sulfité présente une très grande stabilité. Sa solution aqueuse ou gluco-phéniquée est elle-même pratiquement très stable, et son emploi ne réclame nullement les précautions nécessaires au maniement des arsenicaux organiques.

B. Toxicité expérimentale

Les propriétés, in-vitro, du dérivé bismutho-benzoïque sulfité permettaient d'espérer qu'introduit dans l'organisme à doses convenables il y serait bien toléré. Sa toxicité fut donc étudiée sur des animaux de laboratoire. Des expériences furent faites en séries sur des cobayes et sur des lapins. Nous donnerons ici les résultats de ces expériences, et nous les comparerons à ceux obtenus avec l'emploi d'autres préparations bismuthiques, principalement avec l'emploi du tartro-bismuthate de potassium et de sodium.

Dans toutes les expériences que nous allons relater les doses employées seront indiquées en poids de bismuth métallique, seul terme possible pour l'étude comparative de la toxicité des différents produits bismuthiques.

Expériences sur des cobayes. — Les injections ont été faites dans le tissu sous-cutané de la cuisse, en solution aqueuse de dérivé bismutho-benzoïque sulfité. Les expériences physiologiques sur les cobayes donnent des résultats sujets à de fortes variations. Cependant on

peut en tirer une indication. Voici les résultats obtenus sur cinq cobayes, injectés le même jour avec cinq doses différentes de dérivé bismutho-benzoïque sulfité :

Cobaye 63. Poids = 570 gr.

Injection sous-cutanée de 0 gr. 03 de bismuth métallique, soit 0 gr. 05 par kilogramme d'animal, sous forme de dérivé bismutho-benzoïque sulfité.

Résultats : mort en 24 heures.

Autopsie : congestion aiguë des poumons, du foie, des reins.

Cobaye 64. Poids = 530 gr.

Injection sous-cutanée, sous forme de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, de 0 gr. 022 de bismuth métallique soit 0 gr. 04 de bismuth métallique par kilogramme d'animal.

2 jours après : bon état général. Poids = 500 gr.

5 jours après : mort.

Autopsie : congestion aiguë des viscères ; ascite.

Cobaye 65. Poids = 430 gr.

Injection sous-cutanée, sous forme de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, de 0 gr. 013 de bismuth métallique, soit 0 gr. 03 par kilogramme d'animal.

2 jours après = bon état général. Poids = 420 gr.

5 jours après = bon état général. Poids = 420 gr.

Survie.

Cobaye 66. Poids = 510 gr.

Injection sous forme de dérivé bismutho-benzoïque sulfité de 0 gr. 011 de bismuth métallique, soit 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

2 jours = bon état général. Poids = 500 gr.

5 jours après = bon état général. Poids = 510 gr.

Survie.

Cobaye 67. Poids = 420 gr.

Injection sous-cutanée de 0 gr. 025 sous forme de dérivé bismutho-benzoïque sulfité de 0 gr. 0042 de bismuth métallique, soit 0 gr. 01 par kilogramme d'animal.

2 jours après = bon état général. Poids = 500 gr.

5 jours après = bon état général. Poids = 490 gr.

Survie.

En résumé, nous voyons que les doses de 0 gr. 01, 0 gr. 02, 0 gr. 03 de bismuth métallique par kilogramme ont été bien tolérées par les cobayes, sans amaigrissement sensible. A la dose de 0 gr. 04 la mort s'est produite en 5 jours, à celle de 0 gr. 05 en 24 heures.

Expériences sur les lapins. — Sur les lapins les expériences ont été faites par voie intra-veineuse.

L'injection intra-veineuse de dérivé bismutho-benzoïque sulfité ne produit pas chez le lapin de choc immédiat ni de mort rapide.

La dose de 0 gr. 01 de bismuth métallique par kilogramme d'animal est bien tolérée, sans amaigrissement notable.

La dose de 0 gr. 015 de bismuth métallique par kilogramme d'animal est suivie d'un amaigrissement progressif amenant la mort en 4 à 5 jours.

La dose de 0 gr. 02 de bismuth métallique par kilogramme d'animal provoque la mort en 24 heures environ. A l'autopsie on observe de la congestion aiguë des poumons, du foie et des reins, de l'épanchement pleural et de l'ascite.

La dose de 0 gr. 03 de bismuth métallique par kilogramme d'animal provoque la mort en moins de 12 heures. A l'autopsie on ne trouve qu'une congestion intense des poumons, du foie et des reins.

Mettons en face de ces résultats ceux signalés par

SAZERAC et LEVADITI (1) avec l'emploi du tartro-bismuthate soluble en injections intra-veineuses sur des lapins également :

Après injection de 0 gr. 005 de tartro-bismuthate, soit 0 gr. 0025 de bismuth métallique, par kilogramme d'animal : mort en 7 jours.

Après injection de 0 gr. 010 de tartro-bismuthate soit 0 gr. 005 de bismuth métal, par kilogramme d'animal : mort en 5 jours.

Après injection de 0 gr. 020 de tartro-bismuthate, soit 0 gr. 010 de bismuth métal par kilogramme d'animal : mort en 2 jours.

Nous avons vu plus haut qu'aucune de ces doses n'est suivie de mort lorsque le sel employé est le dérivé bismutho-benzoïque sulfité. La dose de 0 gr. 01 de bismuth métal, sous forme de tartro-bismuthate, tue le lapin en 2 jours. La même dose, sous forme de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, est bien tolérée, sans amaigrissement notable.

Les expériences sur des animaux de laboratoire avaient donc prouvé le degré de toxicité relativement faible du dérivé bismutho-benzoïque sulfité et sa tolérance par voie intra-veineuse. Tout faisait donc prévoir qu'il serait bien toléré par l'homme, même en injections intra-veineuses. L'évènement le prouva.

C. Tolérance générale.

Pour l'étude de la tolérance générale nous nous référons principalement aux injections intra-veineuses : qui prouve le plus, prouve le moins; nous verrons pourtant plus loin que la voie intra-musculaire a finalement été adoptée, mais pour des raisons étrangères à la toxicité du produit.

(1) Voir Bibliographie 6.

Les injections intra-veineuses de dérivé bismuthozoïque sulfité ne provoquent pas de réaction générale immédiate importante. On n'observe pas de modification notable du pouls, de la pression artérielle ou de la respiration. Un seul phénomène se produit parfois dès que la dose injectée dans la veine atteint 15 ou 20 ctgr : le malade se plaint d'une douleur immédiate, vive, passagère au niveau de la machoire. Ce « choc dentaire », semble propre au bismuth : dans des essais antérieurs, datant de 1919, H. GRENET et H. DROUIN l'avaient déjà constaté en introduisant d'autres sels de bismuth dans les veines. Ce choc dentaire est vraisemblablement en rapport avec l'élimination quasi immédiate qui se produit au niveau des glandes salivaires et que l'on peut constater expérimentalement. Le choc dentaire ne se produit pas après les injections intra-musculaires.

Les réactions générales ultérieures sont également réduites au minimum, qu'il s'agisse d'injections intra-veineuses ou d'injections intra-musculaires. Malgré l'élimination considérable de bismuth à son niveau, le rein n'a jamais été touché. Jamais nous n'avons observé même de simple albuminurie, accident qui a été signalé par plusieurs auteurs avec l'emploi des sels insolubles de bismuth, en particulier du tartro-bismuthate. Une malade (1), ayant présenté du subictère et de l'albuminurie massive après un traitement mixte (cyanure et novarséno-benzol), fut mise au traitement bismuthique, dès que son albuminurie eut cessé. Elle reçut 1 gr. 50 de dérivé bismuthobenzoïque sulfité sans le moindre inconvénient.

La stomatite est le grand inconvénient de la plupart des traitements par le bismuth; bien des expérimentateurs ont renoncé à leur emploi à cause d'elle. Avec l'usage du dérivé bismuthobenzoïque sulfité aux doses

(1) Cf. Observation XLIII, page 77.

moyennes (si l'on dépasse la dose de 0 gr. 04 de bismuth métal, elle peut se produire) nous avons vraiment vu cet inconvénient réduit au minimum. Nous en donnerons plus bas (1) une explication.

Chez les sujets à bonne dentition et à bonne hygiène dentaire, il ne se produit généralement rien au niveau de la muqueuse buccale. Chez les malades à hygiène de la bouche insuffisante, on voit apparaître parfois un liseré gingival, gris bleuté, au pourtour de la base des incisives inférieures. Rarement enfin, nous avons observé de l'inflammation véritable des gencives, et cela seulement chez des individus présentant au préalable de la gingivite tartrique ou des dents cariées. Des soins plus minutieux, des applications locales de teinture d'iode dédoublée font disparaître ces accidents, sans que, fait capital, le traitement ait besoin d'être interrompu pour cela.

Malgré cette tolérance générale très grande, la prudence exige, avant de mettre un malade au traitement, de le bien examiner, de rechercher l'albumine et le sucre dans ses urines, de faire mettre au besoin sa dentition en bon état, et de lui prescrire des soins de bouche attentifs.

D. Tolérance locale.

Localement la réaction provoquée par l'injection intra-musculaire de dérivé bismutho-benzoïque sulfité est généralement nulle ou du moins minime.

Des injections faites en séries avec la solution aqueuse ont été bien supportées par un grand nombre de

(1) Cf. page 31

malades. Toutefois devant la douleur ressentie par certains autres, l'injection en solution gluco-phéniquée a été finalement adoptée. Nous avons vu disparaître ainsi, ou presque, la réaction douloureuse. Dans les cas rares, où elle se produit, il faut de toute évidence faire la plus large part au facteur individuel, qui reste imprévisible; comment expliquer autrement que sur dix injections pratiquées consécutivement sur dix malades avec la même dose du même produit, dissoute dans la même quantité de la même solution, l'une d'elles provoquera une réaction douloureuse chez un malade, alors que les neufs autres malades ne se plaindront de rien?

Dans ces cas isolés, il s'agit d'une douleur peu violente, localisée au siège de la piqûre, ressentie immédiatement après l'injection, mais fugace; elle ne dure guère plus qu'une demi-minute; jamais elle n'a été assez intense pour empêcher de continuer le traitement, ou même pour faire espacer davantage les dates des injections.

D'autre part, la solubilité parfaite du dérivé bismuthobenzoïque sulfité évite toute formation de nodosités au siège des injections, tout enkystement de la substance injectée, toute infiltration durable de la région, ainsi que cela se voit trop souvent avec l'emploi des sels insolubles, tant mercuriels que bismuthiques.

E. Elimination.

Le bismuth peut être facilement décelé, même en dilution très étendue, par le réactif de Léger.

Quelle que soit la préparation bismuthique injectée, le bismuth est retrouvé dans la salive, l'urine, les fèces, la sueur, la bile. D'autre part, il a été retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien.

L'élimination par l'urine est surtout intéressante à

étudier. L'étude de son rythme nous permet de mesurer indirectement le rythme de l'imbibition de l'organisme par le produit injecté, et de régler les injections de façon à obtenir l'imprégnation continue, tout en évitant l'accumulation.

L'élimination du bismuth après injection du dérivé bismutho-benzoïque sulfité, produit soluble, est plus rapide que celle observée après des injections de produits insolubles. Avec ceux-ci il y a rapidement accumulation, et dès lors l'élimination n'est plus seulement fonction des dernières injections.

L'étude complète de l'élimination du bismuth après les injections de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, entreprise par M. Robert Clément, interne en médecine de l'hôpital Broca, n'est pas encore terminée, ce qui nous interdit de donner des résultats numériques définitifs. Cependant, dès maintenant, nous pouvons tirer quelques indications des premières observations faites.

Après les injections intra-veineuses, l'élimination se produit plus rapidement qu'après les injections intramusculaires. Elle atteint son maximum dans les urines dès la troisième ou quatrième heure après l'injection. C'est à l'élimination presque immédiate au niveau des glandes salivaires qu'on a attribué le phénomène douloureux décrit plus haut sous le nom de choc dentaire.

Après les injections intra-musculaires l'élimination est un peu plus tardive, mais encore beaucoup plus précoce qu'avec l'emploi des produits bismuthiques insolubles. Elle commence vers la deuxième heure, et atteint son maximum vers la douzième. Après vingt-quatre heures le bismuth est encore décelable dans les urines de façon notable.

L'élimination du bismuth par les urines s'accuse

macroscopiquement par un dépôt noirâtre qui se forme dans le bocal quelques heures après l'émission des urines. Ce dépôt, constitué par du sulfure de bismuth serait attribuable, pour L. Fournier et Guénot à la fermentation des urines.

L'élimination considérable de bismuth au niveau des reins n'a pas, jusqu'aujourd'hui, présenté d'inconvénients. Une malade (1) récemment atteinte d'albuminurie massive fut mise a utraitement par le dérivé bismutho-benzoïque sulfité ; son rein ne se montra nullement imperméable au bismuth et aucune réaction ne se produisit à son niveau.

(1) Cf. Observation XLIII, page 77.

CHAPITRE III

APPLICATION PRATIQUE DU DERIVÉ BISMUTHO-BENZOÏQUE SULFITE DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

A. Avantages de la voie intra-musculaire.

L'étude expérimentale du dérivé bismutho-benzoïque sulfité avait montré qu'il pouvait être toléré en injections intra-veineuses comme en injections sous-cutanées ou intra-musculaires. Ces diverses méthodes furent essayées cliniquement pour le traitement de la syphilis, mais les résultats pratiques concordèrent avec les raisons théoriques pour faire adopter finalement la voie intra-musculaire.

Une évolution assez générale semble d'ailleurs se dessiner actuellement parmi les syphiligraphes en faveur des méthodes intra-musculaires. Depuis l'apparition, il y a quelque quinze ans, des injections intra-veineuses dans la thérapeutique courante de la syphilis, un bel enthousiasme avait rallié en leur faveur un grand nombre de syphiligraphes. On en était arrivé à prescrire autant que possible les préparations solubles (arsenicales ou hydargyriques), en injections intra-veineuses, réservant les injections intra-musculaires pour les produits insolubles. Le praticien avait d'abord à

sa disposition, pour le traitement d'assaut d'après certains auteurs, pour tout le traitement d'après d'autres, des produits solubles, trop caustiques pour être tolérés dans le tissu musculaire, mais qui, emportés par le courant sanguin, attaquaient vigoureusement l'agent infectieux dans tout l'organisme malade. Ensuite les produits insolubles étaient injectés dans le tissu musculaire où ils constituaient une sorte de réserve qui maintenait l'organisme sous une action thérapeutique constante.

Mais l'expérience a montré que ces deux méthodes avaient des inconvénients graves.

Inconvénients des injections intra-veineuses.

Malgré toutes les précautions prises, les injections intra-veineuses comportent des risques, d'ailleurs imprévisibles le plus souvent. Immédiatement ce peut être un phénomène de choc humoral de l'ordre des colloïdoclasies étudiées par Widal; avec les arsenicaux ce peut être une crise nitritoïde, que l'on peut rapporter à l'insuffisante alcalinisation du produit injecté (Milian) ou à un choc phénolique (Janselme et Pomaret), mais dont la réalité est certaine et les effets souvent graves. Ces accidents sont relativement rares, il est vrai, mais la crainte qu'ils inspirent a du moins pour effet d'obliger à la prudence et d'empêcher l'usage de doses immédiatement élevées et rapprochées pour le premier traitement de la maladie. Et si ces accidents sont le plus souvent évités, d'autres, plus tardifs, le sont peut-être plus difficilement. Si le produit injecté est toxique et caustique (comme le 606 ou 914 par exemple) ou simplement caustique (comme le cyanure), on peut se demander avec L. BROcq (1) si ce produit «... rapidement porté par le courant sanguin au contact d'organes fragiles et dont l'intégrité est essentielle au bon

(1) Voir Bibliographie 15.

fonctionnement de l'économie, est vraiment dépourvu à leur égard de toute action modificatrice et cela chez tous les sujets? »

Admettons même qu'après avoir évité les immédiats on n'ait pas à redouter les accidents tardifs : reste à savoir si l'action thérapeutique de l'injection intra-veineuse est supérieure à celle de l'intra-musculaire ou simplement plus rapide (pour le même produit). Nous ne pouvons connaître la dose de corps actif vraiment utilisé par l'organisme. Mais l'étude de l'élimination nous permet indirectement de contrôler l'absorption du produit injecté. Or, entre l'élimination après l'injection intra-veineuse et l'élimination après l'injection intra-musculaire d'un produit soluble, la différence de délais est de l'ordre des heures; c'est dire que thérapeutiquement la différence est sans valeur.

D'ailleurs au début de l'introduction des arsénobenzènes dans la thérapeutique antisyphilitique, Ehrlich avait préconisé la voie intra-musculaire; la voie intra-veineuse, adoptée ensuite pour le 606 et le 914, n'était, en dépit des apparences, qu'un pis-aller, rendu nécessaire par les réactions locales que provoquait leur injection sous-cutanée ou intra-musculaire. Cependant, grâce à différents procédés, certains auteurs préconisaient l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire (Sicard, Minet, Poulard) et dernièrement Pomaret réalisait un amino-arseno-phénol (132) utilisable par voie intra-musculaire.

Inconvénients des injections intra-musculaires de produits insolubles. Ils comprennent des accidents immédiats, des accidents locaux plus ou moins retardés, et des inconvénients généraux.

Le seul accident immédiat à craindre est le passage d'une portion de la préparation injectée dans un vais-

seau ouvert par l'aiguille. Une technique soigneuse permet de l'éviter. Toutefois les injections intra-musculaires n'étant pas toujours faites par des médecins, mais souvent par des mains plus ou moins expérimentées, on a pu voir, avec l'huile grise par exemple, des embolies graisseuses qui provoquent, sinon des accidents graves, du moins des malaises passagers.

Localement les injections intra-musculaires de produits insolubles sont fréquemment suivies d'enkystement, d'infiltration durable de la région, de formation de nodosités, accidents sans gravité qui font pourtant refuser à certains malades la continuation du traitement. Mais il ne s'agit pas là seulement de phénomènes réactionnels; il se produit une véritable accumulation du produit injecté au sein du tissu musculaire, accumulation qui a pu être constatée radiologiquement (pour les sels métalliques) et qui peut avoir des conséquences plus lointaines et plus graves. « Nous n'insisterons pas, écrit L. BROCCQ (1), sur les accidents si graves, parfois mortels, qui peuvent survenir brusquement chez des sujets traités par cette méthode, lorsque, sous des influences diverses, telles que les traumatismes, les réserves métalliques déposées dans les tissus deviennent brusquement actives en quantités considérables ».

Au point de vue de l'activité thérapeutique elle-même, l'usage des sels insolubles en injections intra-musculaires semble également sujette à caution. Si l'on sait la dose injectée dans le muscle, on ignore la dose résorbée et la dose momentanément immobilisée au siège même de la piqûre. Ainsi a-t-on vu le traitement par l'huile grise réserver des surprises. « La méthode de mercuration de l'organisme, écrit en-

(1) Voir Bibliographie 15.

core L. BROCC (1), est à notre avis le plus déplorablement infidèle. Elle produit parfois des effets merveilleux; plus souvent ses effets sont médiocres; ils peuvent être absolument nuls ».

Avantages des injections intra-musculaires de sels solubles. — Les considérations précédentes nous invitent donc, à écarter d'une part la voie intra-veineuse, d'autre part les produits insolubles. Le traitement d'élection sera constitué, nous semble-t-il, par des injections intra-musculaires d'un produit soluble, non caustique, peu toxique, et, bien entendu, aussi actif que possible.

Le produit injecté devra être aussi peu toxique que possible ; il sera même bon qu'il soit toléré par voie intra-veineuse; on n'aura plus à craindre le passage accidentel dans un vaisseau d'une partie de la dose injectée. Plus tard on aura moins de chances de voir apparaître de l'albumine, de l'ictère.

Le produit injecté devra être aussi peu caustique que possible : il sera bon qu'il puisse être supporté, à titre expérimental sans véhicule analgésique, par voie sous-cutanée; on n'aura plus à craindre de voir l'aiguille abandonner une partie du produit dans le tissu cellulaire sous-cutané; il n'y aura plus possibilité d'eschare, superficielle ou profonde.

Il faudra enfin, que le produit actif soit soluble et injecté en plein tissu musculaire. Son absorption sera un peu plus lente que par voie intra-veineuse, et partant plus certaine, son excrétion sera moins rapide. Son action pourra néanmoins être plus vigoureuse, pour un traitement d'attaque par exemple, les injections intra-musculaires pouvant être au début rapprochées et renforcées, sans que l'on ait à craindre les mêmes ac-

(1) Voir Bibliographie 15.

cidents qu'avec les injections intra-veineuses. D'autre part, pour le traitement d'entretien, l'action thérapeutique continue par imprégnation de l'organisme sera obtenue plus régulière et plus sûre avec les produits solubles qu'avec les insolubles. Il suffira pour cela de proportionner la fréquence des injections au rythme de l'élimination. Il s'en suivra forcément que les injections de sels solubles devront être plus rapprochées que celles de produits insolubles ; nous n'y voyons que des avantages, et la méthode nous semble plus scientifique qui fait conserver la réserve de produit actif en des ampoules dosées, plutôt que de là celer au sein du tissu musculaire d'où elle se répandra dans l'organisme selon un rythme parfois trop fantaisiste.

Enfin, il faut noter à l'actif des injections intra-musculaires en général que les doses de produits solubles par cette voie sont inférieures, à activité égale, aux doses des mêmes produits par voie intra-veineuse : l'expérimentation et la clinique l'ont démontré pour l'emploi des arsenicaux et l'on a pu en conclure que la voie intra-musculaire favorise, plus que l'intra-veineuse, la transformation en dérivés spirillicides.

B. Avantages et inconvénients du dérivé bismuthobenzoïque sulfité.

Au point de vue thérapeutique, le dérivé bismuthobenzoïque sulfité présente d'une part des caractères communs à d'autres produits à base de bismuth, d'autre part des caractères qui lui sont propres.

En commun avec d'autres produits bismuthiques employés en thérapeutique antisiphilitique (tartro-bis-

muthate, iodo-bismuthate de quinine, bismuth métallique en suspension huileuse, etc. etc.), le dérivé bismuthobenzoïque sulfité possède un pouvoir d'action spécifique contre l'infection syphilitique. Cette action semble proportionnelle à la teneur en bismuth métallique, quel que soit le produit employé. Elle est comparable à celle des arsénobenzènes; comme eux le bismuth blanchit rapidement le malade et négative les réactions sérologiques. Mais, il a, sur les arsénobenzènes, l'avantage de sa faible toxicité à doses thérapeutiques comparables. Le bismuth ne provoque pas d'accidents analogues aux crises nitritoïdes, et son emploi n'est pas suivi d'apparition d'ictère, comme cela se voit relativement souvent au cours de traitements arsenicaux.

Le bismuth partage-t-il avec le mercure son action profonde et durable sur l'infection syphilitique? Seule une expérimentation plus longue permettra de le dire. Mais l'expérience actuelle semblerait le faire pressentir. Des malades traités par une ou deux séries d'injections bismuthiques ont pu être laissés ensuite sans traitement et sans qu'apparaissent de nouveaux accidents ou que fléchisse la réaction de Wassermann.

Mais, en plus de ces qualités générales, communes à d'autres produits bismuthiques, le dérivé bismuthobenzoïque sulfité en possède qui lui sont propres. Elles sont dues à ce qu'il est un sel soluble, peu toxique et non caustique.

Sa solubilité évite tous les inconvénients des injections de sels insolubles, inconvénients que nous avons passés en revue plus haut. Nous croyons que c'est aussi à sa solubilité qu'il doit sa très faible tendance à provoquer de la stomatite. Avec les produits insolubles (tartro-bismuthate en suspension huileuse, iodo-bismuthate de quinine, bismuth métallique, etc), il se produit une accumulation de bismuth dans l'organisme;

chaque nouvelle injection accroît cette réserve, jusqu'au moment où apparaît la stomatite, symptôme d'intolérance. Avec le dérivé bismutho-benzoïque sulfité, l'action continue par l'imprégnation de l'organisme est également obtenue, mais, seulement grâce à des doses successives et rapprochées; l'élimination empêche l'accumulation et le seuil de tolérance n'est pas dépassé.

Le dérivé bismutho-benzoïque sulfité est moins toxique, à doses égales de bismuth métallique, que d'autres produits tels que le tartro-bismuthate. Sa tolérance par voie intra-veineuse le prouve de façon certaine. La voie intra-veineuse a été finalement écartée à cause des résultats thérapeutiques nettement inférieurs à ceux obtenus avec la méthode intra-musculaire. L'élimination d'ailleurs est si rapide après les injections intra-veineuses que l'action du produit injecté ne peut être que momentanée et peu profonde. Toutefois cette possibilité d'injections intra-veineuses supprime le gros inconvénient que présente l'emploi du seul autre sel soluble de bismuth actuellement utilisé en clinique, le tartro-bismuthate en solution gluco-phéniquée (Janselme et Pomaret) : de graves accidents sont en effet possibles si, au cours de l'injection intra-musculaire de ce sel, une technique défectueuse fait pénétrer la solution dans un vaisseau ouvert par l'aiguille. Le dérivé bismutho-benzoïque sulfité enfin est assez peu caustique pour être toléré en injections sous-cutanées. On évite ainsi toute inflammation locale, toute formation d'eschare, superficielle ou profonde.

Les inconvénients du dérivé bismutho-benzoïque sulfité sont vraiment de peu de gravité. Ils se réduisent à une douleur locale passagère au moment de l'injection chez certains malades, un liseré gingival et parfois un peu de stomatite chez les sujets à mauvaise dentition.

C. Mode d'emploi et posologie

Nous ne décrivons ici que l'administration du dérivé bismutho-benzoïque sulfité par voie intra-musculaire, mode qui a donné les meilleurs résultats thérapeutiques et a finalement été adopté en règle générale.

Avant et après l'injection. — L'injection peut être pratiquée à un moment quelconque de la journée. Le malade n'a besoin d'introduire aucune modification dans l'horaire de son travail ou celui de ses repas.

Instrumentation. — Elle est réduite au strict minimum : une seringue ordinaire en verre et une aiguille de 6 à 7 centimètres de longueur.

Injections. — La dose de produit à injecter (10, 20 ou 30 centigrammes) est dissoute à froid dans 1cmc. 5 environ de la solution suivante :

Glucose, 10 grammes.

Acide phénique neigeux, 1 gramme.

Eau distillée, 100 cent. cubes.

La solution jaune limpide obtenue est aspirée dans la seringue.

L'aiguille est enfoncée profondément dans la région choisie, préalablement antiseptisée. La zone d'élection est la région fessière haute, au-dessus de l'horizontale passant par le sommet du pli inter-fessier ; on évite ainsi le nerf sciatique, les rameaux du nerf fessier supérieur, et la partie inférieure de la fesse, sur laquelle s'assied le malade.

La seringue est adaptée à l'aiguille mise en place ; l'injection est poussée lentement. L'aiguille est retirée.

Nous avons vu précédemment que les caractères propres au dérivé bismutho-benzoïque sulfité (faible toxi-

cité, solubilité parfaite) rendaient absolument inoffensif tout incident possible au cours de l'injection intra-musculaire : passage d'une partie du produit injecté dans le tissu sous-cutané ou dans un vaisseau ouvert par l'aiguille.

Posologie. — Il est bien entendu que tout traitement reste susceptible d'adaption au malade à traiter ou aux accidents qu'il présente. Le traitement normal peut être réglé actuellement de la façon suivante :

Traitement d'attaque : une série de vingt injections ainsi réglées :

Le 1^{er} jour : injection de 0 gr. 10 (0 gr. 02 de bismuth métallique) ;

Les 2^e, 3^e, 4^e, 5^e jours : injection quotidienne de 0 gr. 20 (0 gr. 04 de bismuth métallique).

Ensuite : une injection de 0 gr. 20 trois fois par semaine, jusqu'à concurrence des vingt injections.

Traitement de consolidation : Après quinze jours de repos, seconde série de vingt injections de 0 gr. 20 ; une injection trois fois par semaine.

Traitement d'entretien : Il dépendra de l'évolution des lésions, du stade de la maladie, de la réaction de Wassermann. Il consistera en séries de vingt injections de 0 gr. 20, que l'on pourra répéter après trois semaines de repos entre chaque série. Les périodes de repos seront de plus en plus longues au fur et mesure que vieillira l'infection.

Traitement abortif. — Quand le traitement abortif sera possible, avant l'apparition du chancre, il consistera en cinq ou six injections de 0 gr. 20, à raison de trois

injections par semaine. Il sera contrôlé par la clinique et la réaction de Wassermann.

Nous avons pratiqué des doses supérieures à celle de 0 gr. 20 de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 04 de bismuth métallique). La dose de 0 gr. 30 (0 gr. 06 de bismuth métallique) peut être utilisée comme dose forte, mais la stomatite peut alors apparaître.

CHAPITRE IV

APPLICATION CLINIQUE DU DERIVE BISMUTHO-BENZOIQUE SULFITE DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PRIMAIRE

Nota. — Toutes les observations rapportées dans le présent travail ont été prises sur des malades en traitement à l'hôpital Broca; les uns étaient hospitalisés, les autres fréquentaient le dispensaire A. Fournier. Parmi ces derniers, surtout, il en est beaucoup qui, dès leurs accidents disparus, deviennent irréguliers ou même ne reviennent plus; ceci explique qu'un certain nombre d'observations n'indiquent pas, jusqu'à la date actuelle, l'évolution de la maladie. Les malades qui ne reviennent pas à la consultation du dispensaire, d'ailleurs, sont le plus souvent des malades qui n'ont plus d'accidents.

La réaction de Bordet-Wassermann est notée suivant l'échelle colorimétrique de Vernes :

H8, H7 = réaction négative.

H6 = réaction douteuse.

H5 = réaction faiblement positive.

H4, H3, H2, H1, H0 = réaction positive.

Les doses employées sont indiquées en poids de dérivé bismutho-benzoïque sodique sulfité, dont la teneur en bismuth métallique est de 20 0/0.

Nous rapportons ici douze observations de syphilis primaire (chancre; Wassermann négatif). Nous y ajou-

tons en appendice deux observations de traitement abortif ou prophylactique.

Après avoir présenté les observations, nous en tirons les enseignements qu'elles nous semblent contenir.

OBSERVATION I (dossier 62-1)

Al..., Eugène, 27 ans.

7 décembre 1921. Chancre induré du gland, apparu depuis quelques jours. Pas de pléiade ganglionnaire.

Traitement. — Du 7 au 22 décembre 1921, quatre injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 4 = 0$ gr. 60). Interrompu au 22 décembre 1921 au 14 janvier 1922 parce que le malade atteint de blennorrhagie fait une orchite. Du 14 janvier au 15 février, onze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 11 = 1$ gr. 65).

Du 3 mars au 15 avril 1922 : seconde série de 15 injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25). Troisième série en cours, commencé le 10 mai.

Résultats. .. Le 25 décembre; après quatre injections, cicatrisation du chancre; aucun accident secondaire. Le Wassermann s'est maintenu négatif (voir la courbe).

Wassermann. — 7 décembre 1921, $W=H^7$

25 janvier 1922, $W=H_8$

25 février 1922, $W=H^8$

3 mars 1922, $W=H^8$

30 avril 1922, $W=H^8$



OBSERVATION I

OBSERVATION II (dossier 62-15)

G..., François.

9 décembre 1921. — Chancre induré du fourreau, ayant apparu il y a un mois. Pléïades inguinales. A l'ultra-microscope on constate la présence de nombreux tréponèmes dans l'exsudat du chancre.

Traitement. — Du 9 décembre 1921 au 11 janvier 1922, douze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 12 = 1$ gr. 80).

Résultats. — 48 heures après la 1^{re} injection on ne trouve plus de tréponèmes à la surface du chancre qui est en voie d'épidermisation. A la 8^e injection, cicatrisation complète du chancre. Pas d'accidents secondaires. Le malade a disparu après la première série.

Wassermann. — 9 décembre 1921, W=H^s
13 janvier 1922, W=H^s

OBSERVATION III (dossier 62-15)

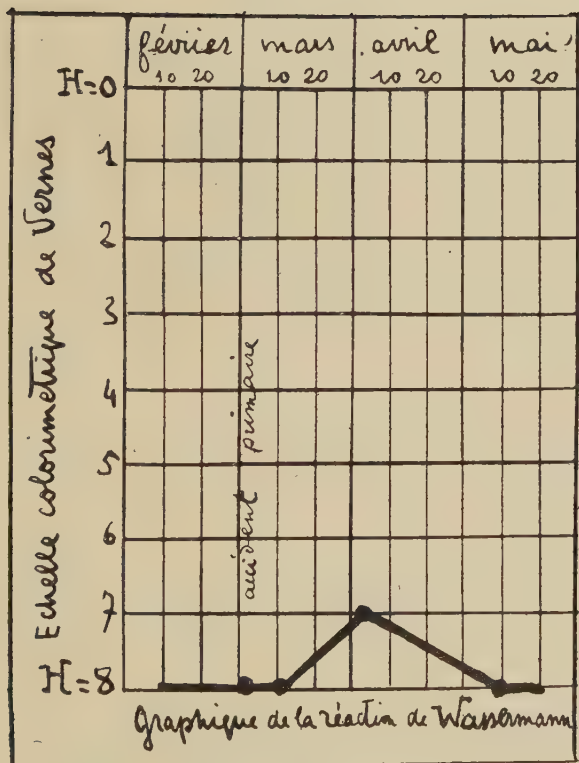
D..., Léon, 23 ans.

3 mars 1922. — Chancre du prépuce avec adénopathie caractéristique, datant de quinze jours.

Traitement. — Du 3 mars au 12 mai 1922, vingt-deux injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 22 = 2$ gr. 20).

Résultats. — Le 27 mars, après onze injections, le chancre était complètement cicatrisé, l'adénopathie avait disparu.

Wassermann. — 3 mars 1922, W=H^s
10 mars 1922, W=H^s
2 avril 1922, W=H⁷
10 mai 1922, W=H^s



OBSERVATION III

OBSERVATION IV (dossier 62-25)

C..., Henri, 22 ans.

8 mars 1922. — Chancre induré de la verge, ayant apparu il y a cinq jours. Ganglion inguinal droit satellite.

Traitement. — Du 8 mars au 12 mai 1922, dix-sept injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 17 = 2$ gr. 55).

Résultats. — Le 15 mars, après la 3^e injection, le chancre était cicatrisé, le ganglion inguinal droit avait beaucoup diminué de volume. Pas d'accidents secondaires.

Wasserman. — 22 avril 1922, W=H^s

OBSERVATION V (dossier 62-37)

B..., Henri, 20 ans.

25 février 1922. — Chancre du sillon balano-préputial avec adénopathie satellite, datant de 2 mois. Pas de roséole. L'ultra-microscope révèle de nombreux tréponèmes dans l'exsudat du chancre.

Traitement. — Du 23 février au 1^{er} avril 1922, dix injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 10 = 1$ gr.).

Résultats. — Après 3 injections, le chancre était totalement épidermisé, l'examen ultra-microscopique impossible. Aucun accident secondaire. Le malade part au régiment en avril.

Wassermann. — 25 février 1922, W=H^s

1^{er} avril 1922, W=H^s

OBSERVATION VI (dossier 62-50)

D..., Henri.

8 avril 1922. — Deux chancres, l'un du fourreau, l'autre du frein, ayant apparu il y a quinze jours. Pléiade ganglionnaire. Pas de phénomènes généraux. W=H^s.

Traitement. — Du 8 avril au 20 mai 1922 : vingt injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. 15×20=3 gr.).

Résultats. — Le 22 avril, après dix injections, le chancre du fourreau est cicatrisé; le chancre du gland est en voie de cicatrisation. La pléiade ganglionnaire a diminué.

Le 10 mai, tout est cicatrisé. Très bon état général.

Réaction de Wassermann.

8 avril 1922, W=H^s

30 avril 1922, W=H^s

OBSERVATION VII (dossier 62-64)

D..., Pauline, 26 ans.

3 mai 1922. — Chancre de la fourchette, datant du 18 mars. Adénite inguinale indolore. Pas de roséole. Légère gingivite, peut-être due à l'usage d'une potion vraisemblablement hydrargyrique. Douleurs ostéocopes de la jambe droite. Céphalée.

Traitement. — Du 3 au 22 mai huit injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. 15×8=1 gr. 20). Traitement en cours.

Résultats. ... Le 19 mai, après sept injections, le

chancre est complètement cicatrisé; la céphalée et les douleurs ostéocopes ont disparu. Mais la malade présente une inflammation de toute la gencive inférieure; le traitement est néanmoins régulièrement continué.

OBSERVATION VIII (dossier s.-30)

E..., Noëlie, 24 ans.

19 mai 1922. — Chancre induré de la pointe de la langue, ayant apparu depuis trois jours. Deux chancres indurés des amygdales. Adénopathie sous-angulo maxillaire et cervicale gauche. Pas de roséole. Rien aux organes génitaux.

Traitement et résultats. — Le 20 mai, injection intramusculaire de 0 gr. 20 de dérivé bismutho-benzoïque sulfité. 48 heures après la première injection on constate l'affaissement du chancre lingual et une tendance très marquée des trois chancres à la cicatrisation.

22 et 23 mai : injections intra-musculaires de 0 gr. 20 dérivé bismutho-benzoïque sulfité.

Le 23 mai, le chancre de la langue est en voie de disparition; les chancres amygdaliens sont moins indurés. L'adénopathie a diminué.

24 et 26 mai : injections intra-musculaires de 0 gr. 20 dérivé bismutho-benzoïque sulfité.

27 mai : les chancres ont disparu : W=H^a

OBSERVATION IX

Mr. N..., 27 ans.

28 février 1922. — Chancre érosif du prépuce, dont

le début remonte à 3 semaines. Adénopathie caractéristique : W=H.

Traitement. — Du 28 février au 25 mars, douze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 12 = 1$ gr.80.).

Du 18 avril au 15 mai quinze injections intra-musculaires dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25.).

Résultats. — Cicatrisation du chancre à la 4^e injection. Aucun accident depuis lors.

Wassermann. — 10 mai 1922, W=H^s

OBSERVATION X (dossier E-10)

G..., Gisèle, 5 mois.

7 avril 1922. — L'enfant est présenté à la consultation des maladies de peau pour un impetigo généralisé de la face et du cuir chevelu. On remarque, au milieu, des éléments impetigineux, une ulcération à bords arrondis, située au centre de la joue droite. A droite aussi, grosse adénopathie sous-maxillaire, semblant indolore.. L'examen à l'ultra-microscope révèle la présence de tréponèmes à la surface de l'ulcéraïton de la joue. Aucun accident cutané sur le corps. Bon état général.

Il s'agit d'une syphilis acquise accidentellement chez un enfant de cinq mois; l'examen clinique et sérologique de ses parents est resté négatif.

Traitement. — Du 7 avril au 15 mai 1922, treize injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, par doses progressives de 0 gr.01 à 0 gr. 075 ; au total 0 gr. 65 de dérivé bismutho-benzoïque sulfité.

Résultats. — Le chancre avait notablement diminué à la 3^e injection. Il était cicatrisé à la 7^e injection.

L'enfant a bien toléré le traitement. Bon état général.

OBSERVATION XI (dossier 62-51)

L..., André, 20 ans.

3 avril 1922. — Chancre induré de la verge. Adénite inguinale bilatérale, indolore. Roséole. On constate, à l'ultra-microscope, la présence de nombreux tréponèmes dans l'exsudat du chancre.

Traitement. — Du 3 avril au 10 mai, douze injections intra-veineuses de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 12 = 1$ gr. 20).

Du 12 au 25 mai, cinq injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 5 = 0$ gr. 75).

Résultats. — 48 heures après la 1^{re} injections les tréponèmes ont disparu de la surface du chancre. A la 8^e injection, cicatrisation du chancre et disparition de la roséole. Mais le 10 mai, après douze injections intra-veineuses, réapparition de la roséole. Le malade est mis au traitement par voie intra-musculaire. Depuis lors aucun accident.

OBSERVATION XII (dossier 62-14)

C..., Emile.

8 décembre 1921. — Chancre induré du méat. Adénopathie inguinale caractéristique. Le début du chancre remonte à 3 semaines.

Traitement. — Du 8 décembre 1921 au 10 janvier 1922, douze injections intra-veineuses de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 12 = 1$ gr. 20). Du 10 février au 24 mars 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25. Reprise du traitement le 1^{er} mai 1922.

Résultats. — Le 22 décembre après six injections intra-veineuses, apparition d'une roséole, et de plaques muqueuses scrotales.

Le 11 janvier, à la fin de la première série de douze injections intra-veineuses, la roséole a très notablement pâli, les plaques muqueuses scrotales sont améliorées.

Après un mois de repos, le 10 février 1922, apparition d'une roséole de retour. La malade est aussitôt remise au traitement, mais cette fois par voie **intra-musculaire**.

Le 17 février, après trois injections intra-musculaires, tous les accidents avaient disparu. Depuis lors aucun accident nouveau.

Wassermann. — 8 décembre 1921, $W=H$.
30 avril 1922, $W=H^+$

Deux observations de traitement abortif.

OBSERVATION XII

Mlle R..., 19 ans, (amie du malade : observation IX).

28 février 1922. — La malade déclare avoir eu des rapports avec le malade de l'observation, il y a quinze jours. Celui-ci était alors porteur d'un chancre érosif du prépuce; il n'avait suivi aucun traitement. L'examen clinique de la malade ne révèle rien : $W=H^+$

Traitement. — Six injections intra-musculaires de 0 gr. 20 de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, une injection tous les deux jours.

Résultats. — Malade surveillée depuis lors. Aucun accident. W=H^s

OBSERVATION XIV

M^{me} H..., 45 ans.

10 mars 1922. — La malade a eu des rapports, il y a trois semaines, avec son mari, porteur d'un chancre induré du frein. Examen clinique et Wassermann négatifs.

Traitement. — Six injections intra-musculaires de 0 gr. 20 de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, une injection tous les deux jours.

Traitement. — Malade surveillée depuis lors. Aucun accident. W=H^s.

DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PRIMAIRE

L'examen d'ensemble des observations précédentes nous permet de faire les constatations suivantes :

Action sur les tréponèmes au niveau du chancre. — Les tréponèmes ont disparu 48 heures après la première injection (Obs. III et XI).

Action sur le chancre. — L'aspect se modifie favorablement, en général, dès la 2^{me} injection. La cicatrisa-

tion complète est obtenue, en moyenne, en huit ou dix jours. Dans deux cas (Obs. IV et V) elle a été obtenue avant la troisième injection.

Action sur l'adénopathie. — Le bismuth semble, plus que l'arsenic, faire régresser l'adénopathie. Elle disparaît souvent au cours de la 1^{ère} série d'injections (Obs. III, IV, VI, VIII).

Action sur la réaction de Wassermann. — Le résultat obtenu a jusqu'ici été constant : chez les syphilitiques primaires traités alors que la réaction de Wassermann est encore négative, celle-ci le reste.

Action sur l'évolution de la maladie. — Le résultat est également constant avec le traitement par injections intra-musculaires : nous n'avons pas vu apparaître d'accidents secondaires chez les syphilitiques traités à la période primaire.

Action du traitement par voie intra-veineuse. — Les observations XI et XII illustrent ce que nous avons dit plus haut des mauvais résultats cliniques obtenus par l'emploi des injections intra-veineuses.

Le malade de l'observation XII fut mis, en période primaire, au traitement par injections intra-veineuses de bismutho-benzol. Au 14^e jour du traitement, après six injections, apparaissaient une roséole et des plaques muqueuses scrotales; ces accidents régressaient les jours suivants, tandis que l'on continuait les injections intra-veineuses. Mais, un mois après la fin de cette première série apparaissait une roséole de retour. Cette fois le malade reçut des injections intra-musculaires, et les accidents disparurent définitivement.

Tolérance chez les enfants. — L'Observation X relate le traitement d'un accident primaire chez un enfant de cinq mois. Les doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 075 de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (dose totale de la série : 0 gr. 65), furent bien tolérées et se montrèrent efficaces.

Traitement abortif. — Le traitement abortif pratiqué dans deux cas (Obs. XIII et XIV) s'est montré efficace; aucun accident n'est apparu et la réaction de Wassermann n'a pas présenté de tendance à devenir positive.

Stomatite bismuthique. — Parmi les 14 malades dont les observations précèdent, un seul (Obs. VII) a présenté une réaction gingivale pendant le traitement. Encore n'était-ce qu'une inflammation diffuse de la gencive inférieure, qui n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.

CHAPITRE V

APPLICATION CLINIQUE DU DERIVE BISMUTHO-BENZOIQUE SULFITE DANS LE TRAITEMENT DES SYPHILIS SECONDAIRE ET TERTIAIRE

Nous rapportons ici vingt-neuf observations de syphilis secondaire, une observation d'accidents arsénio-mercurio-résistants cicatrisés par le bismuth, deux observations de syphilis tertiaire, une observation de Wassermann résitant négativé par le bismuth.

Après avoir présenté ces observations, nous en discuterons les enseignements susceptibles d'en être tirés.

Syphilis secondaire

OBSERVATION XV (dossier 62-4)

V..., Clémence, 26 ans.

28 janvier 1922. — A eu un chancre de la marge de l'anus en décembre 1921, traité par application locale de pommade (au calomel?). Depuis lors céphalée diurne et nocturne; chute des cheveux. Adénite occipitale et sus-epitrochléenne. Syphilides pigmentaires disséminées sur la nuque et les épaules. Plaques muqueuses péri-anales et vulvaires.

Traitement. — Du 31 janvier au 27 février 1922, douze injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 12 = 1$ gr. 20).

Du 30 mars au 20 mai, treize injections intra-musculaires de dérivé bimuthobenzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 13 = 2$ gr. 05).

Résultats. — A la 4^e injection, le 8 février 1922, on constate la disparition des plaques muqueuses périanales et vulvaires et des syphilides pigmentaires. La malade ne se plaint plus de céphalée.

Depuis lors, pas d'accident.

Wassermann. — 28 mars 1922, W=H.

OBSERVATION XVI (dossier 62-5)

C..., Robert, 27 ans.

23 janvier 1922. — Accident primitif ignoré. Actuellement le malade présente des syphilides papulo-croûteuses au-dessus de la racine du nez et au sourcil gauche. Pas d'autres accidents.

Traitement. — Du 25 janvier au 17 mars 1922, vingt injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 20 = 2$ gr.).

Résultats. — Le 2 février, après quatre injections, les syphilides étaient très affaiblies; il ne restait qu'une légère infiltration sur le sourcil gauche.

Le 6 février, à la sixième injection, on constate la disparition complète des accidents.

Wassermann. — 7 mars 1922, W=H'.

OBSERVATION XVII (dossier 62-8)

T..., Madeleine.

20 janvier 1922. — Syphilides vulvaires. Adénopathie inguinale bilatérale ; adénopathie axillaire. Plaques muqueuses amygdaliennes et de la luette.

Psoriasis depuis l'âge de douze ans. Blennorrhagie.

Traitement. — Du 31 janvier au 1^{er} mars 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. 10 $\times$ 15 = 1 gr. 50).

Du 29 mars au 10 avril 1922, sept injections intra-musculaire de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. 10 $\times$ 7 = 0 gr. 70).

Résultats. — Le 6 février, après quatre injections, les plaques muqueuses et les syphilides ont disparu. Aucun autre accident spécifique jusqu'au 10 avril, date à laquelle la malade cesse de venir au dispensaire.

Au cours du traitement, le psoriasis, a complètement disparu.

Wassermann. — 20 janvier 1922, W=H°.

10 mars 1922, W=H^s.

OBSERVATION XVIII (dossier-62-9)

B..., Yvonne.

11 novembre 1921. — Entre à Broca pour une éruption constituée par des macules rouges légèrement prurigineuses, quelques-unes squameuses, découvertes par hasard il y a 15 jours. Apparue d'abord sur le thorax, l'éruption a envahi ensuite les membres supérieurs. A ce niveau, on observe des éléments prurigineux et légèrement papuleux, actuellement en régression. Deux

chaînes ganglionnaires sus-claviculaires, constituées par de gros ganglions, nombreux, mobiles, indolents, que le malade déclare avoir depuis l'enfance. Un ganglion sous-angulo-maxillaire droit, volumineux et indolore; à gauche un ganglion symétrique, mais plus petit. Ganglions sous-occipitaux. Petit ganglion inguinal gauche; à l'aîne droite on remarque un gros ganglion entouré de plus petits, que la malade déclare présenter depuis 1915. Léger dépoli de l'amygdale. Deux papules sur la grande lèvre gauche. Légères exulcérations vulvaires. Wassermann= H^0 .

Traitement et résultats. — Après deux injections intra-veineuses de sous-gallate de bismuth (0 gr. 05 et 0 gr. 07) on voit apparaître des syphilides papuleuses généralisées au front et à la face, une céphalée intense à exacerbation nocturne, des plaques muqueuses nasales et amygdaliennes.

Le traitement est continué au sous-gallate de bismuth en suspension huileuse du 3 décembre 1921 au 17 janvier 1922; on voit disparaître les syphilides papuleuses, les plaques muqueuses ensuite; seuls persistent des éléments pigmentaires.

Le 27 janvier, la malade est mise au traitement par injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité. Depuis lors aucun accident syphilitique.

Wassermann. — 14 novembre 1921, $W=H^0$

20 décembre 1921, $W=H_6$

7 avril 1922, $W=H_6$

OBSERVATION XIX (dossier 62-10)

B..., Berthe, 33 ans.

8 février 1922, la malade se présente à la consulta-

tion des maladies de la peau pour des ulcérations de la face palmaire de la main gauche au niveau du 4^e métacarpien, et de la face externe de l'annulaire droit au niveau de la 1^{re} phalange. De plus, depuis 5 mois, la malade se plaint d'une angine rebelle : on trouve à l'examen une ulcération du pilier antérieur droit (à ce niveau l'ultra-microscope révèle la présence des tréponèmes). Enfin la malade présente des ulcérations syphilitiques à la face interne de la jambe gauche et à la face interne de la cuisse droite.

Accident primitif passé inaperçu. Plaques muqueuses vulvaires en septembre 1921. A cette époque la malade a été traitée en ville par 24 injections intra-musculaires (de mercure?).

Traitement. — Du 8 février au 10 mars, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, (0 gr. 10×15=1 gr. 50).

Reprise du traitement le 1^{er} avril 1922.

Résultats. — Après 4 injections, le 15 février 1922, on note une amélioration très notable de la lésion palmaire.

A la fin de la 1^{re} série toutes les lésions sont cicatrisées.

Wassermann. — 29 mars 1922, W=H⁺

OBSERVATION XX (dossier 62-11)

M..., Solange.

7 janvier 1922. — Roséole généralisée datant de 2 semaines. Syphilides papulo-squameuses. Plaques muqueuses amygdaliennes. Adénopathie cervicale gauche et inguinale gauche. Chute des cheveux depuis 15 jours,

accident primaire passé inaperçu. Ictère (avant tout traitement).

Traitement. — Du 6 janvier au 16 janvier 1922, cinq injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 5 = 0$ gr. 50).

Résultats. . . Le 16 janvier, après quatre injections, on notait une amélioration très nette de l'ictère, une rétrocession évidente de la roséole. Mais la malade n'est plus revenue.

OBSERVATION XXI (dossier 62-12)

B..., Jeanne.

24 novembre 1921. — Plaques muqueuses exulcérées péri-anales et vulvaires, ayant apparu depuis trois semaines. A cette époque la malade a présenté une éruption, limitée aux bras et avant-bras, formée d'éléments papuleux prurigineux, devenus ensuite papulo-vésiculeux; cette éruption aurait duré cinq à six jours. Il persiste actuellement des cicatrices blanchâtres. On observe un ganglion inguinal droit assez gros, mobile, un peu douloureux, et un ganglion inguinal gauche volumineux entouré de plus petits.

Par l'ultra-microscope on décèle la présence de tréponèmes à la surface des plaques muqueuses vulvaires.

Traitement. — Du 28 novembre au 31 décembre 1921, sept injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 7 = 1$ gr. 05).

Du 9 février au 1^{er} mars 1922, cinq injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 5 = 0$ gr. 75).

Du 15 mars au 8 mai 1922 : onze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, (0 gr. $15 \times 11 = 1$ gr. 65).

Résultats. — Le 20 décembre 1921, après quatre injections de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, les plaques muqueuses anales et vulvaires avaient disparu.

Aucun accident syphilitique depuis lors..

Wassermann. — 28 novembre 1921, $W=H_3$

20 décembre 1921, $W=H_3$

24 mars 1922, $W=H^3$

OBSERVATION XXII (dossier 62-13)

F..., Marie. (amie du malade : observation XXIII).

8 novemb. 1921. — Roséole datant de 8 jours. Accident primaire passé inaperçu. Céphalée frontale et courbature générale. Eruption maculo-papuleuse : a) maculeuse roséolique sur le tronc, le cou, le menton; b) papuleuse à la paume des mains et à la plante des pieds.

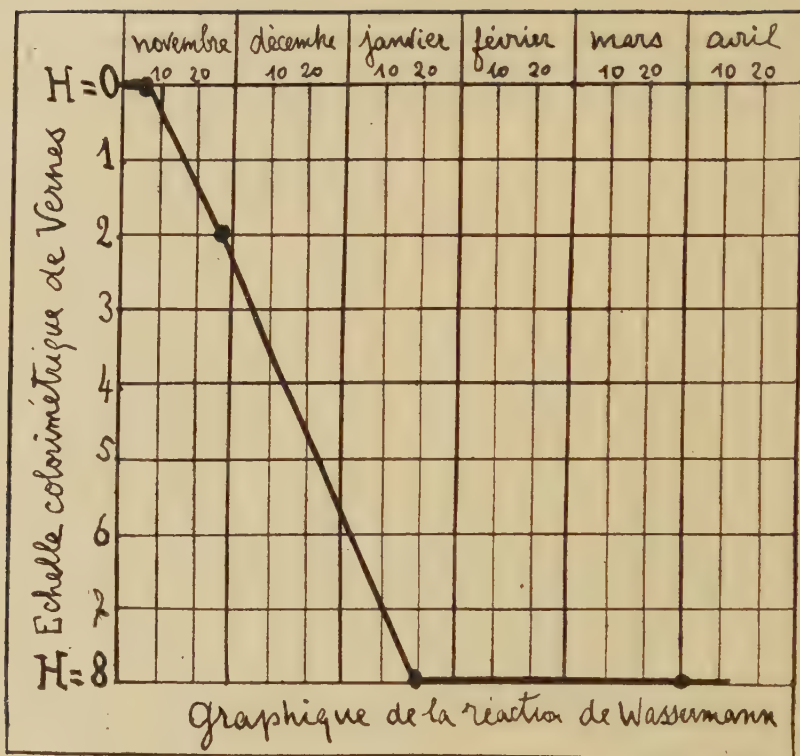
Ganglion rétro-occipitaux, sus-épitrochléens, inguinaux (pléiade ganglionnaire à droite).

Cicatrice encore légèrement indurée d'un chancre de la fourchette.

Traitement. — Du 11 novembre au 18 novembre 1921, trois injections de bismuth colloïdal.

Du 21 novembre 1921 au 25 janvier 1922, quinze injections de gallate de bismuth en suspension huileuse.

Du 2 février au 14 mai 1922, vingt injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 20 = 3$ gr.).



OBSERVATION XXII

Résultats.— Le lendemain de la 1^{re} injection de bismuth colloïdal, l'efflorescence s'est accentuée, la roséole s'est généralisée (réaction de Herxheimer). Le tout a rapidement régressé les jours suivants. Après la 4^e injection, la roséole avait disparu au niveau des membres inférieurs, et beaucoup pâli sur le tronc.

Tout les accidents avaient disparus à la fin de la 1^{ère} série.

Wassermann (voir le graphique)

8 novembre 1921, $W=H^0$

29 novembre 1921, $W=H_2$

30 janvier 1922, $W=H^s$

31 mars 1922, $W=H^s$

OBSERVATION XXIII (dossier 62-16)

S..., Arthur (ami de la malade : observation XXII).

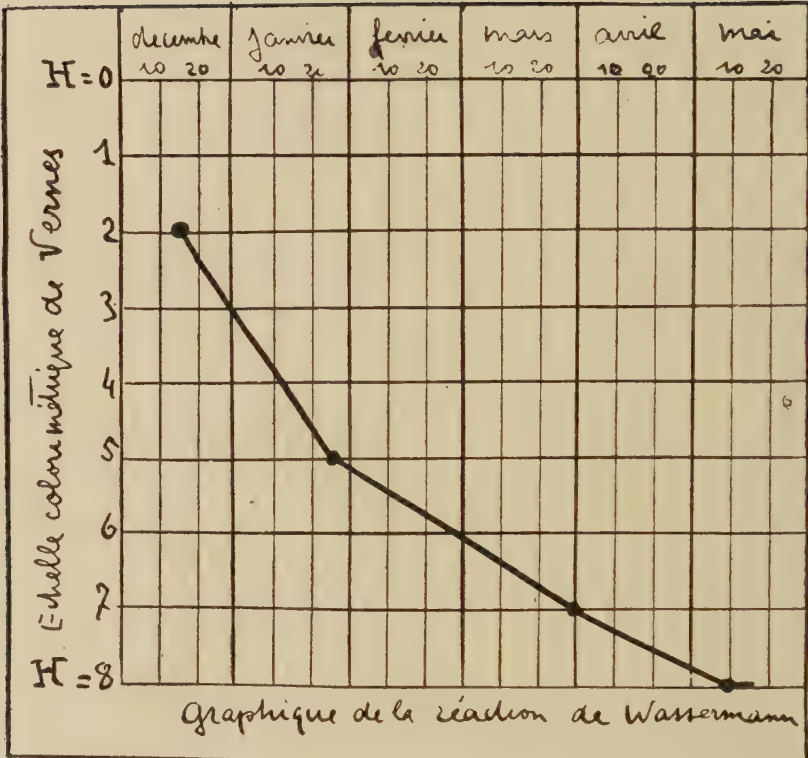
15 décembre 1921. — Aurait eu il y a 6 mois un chancre de la verge, non soigné. Pas de roséole. Actuellement on ne constate que de l'adénite occipitale et épitrochléenne. Mais son amie (voir l'observation précédente) est en pleine syphilis secondaire. $W=H_2$.

Traitement. — Du 16 décembre 1921 au 26 janvier 1922, huit injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque (0 gr. $10 \times 8 = 0$ gr. 80).

Du 6 février au 6 mars 1922, neuf injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulmé (0 gr. $10 \times 9 = 0$ gr. 90).

Du 31 mars au 12 mai 1922, neuf injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 9 = 1$ gr. 35).

Résultats. — Le malade ne présentait pas d'accidents



OBSERVATION XXIII

avant le traitement, mais un Wassermann positif, qui est devenu négatif. Pas d'accident depuis lors.

Wassermann (voir graphique)

16 décembre 1921, $W=H_2$

26 janvier 1922, $W=H_3$

31 mars 1922, $W=H^7$

10 mai 1922, $W=H^8$

OBSERVATION XXIV (dossier 62-18)

P..., Gabrielle.

11 janvier 1922. — Roséole généralisée ayant apparu depuis 15 jours. Accident primaire passé inaperçu. Ganglions cervicaux, carotidiens, sus-épitrochléen gauche. Alopécie en clairières. Traces de plaques muqueuses vulvaires.

Traitement. — Du 12 janvier au 10 février 1922, douze injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 12 = 1$ gr. 20).

Du 24 février au 21 avril 1922, treize injections intra-musculaire de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 13 = 1$ gr. 95).

Résultats. — A la 4^e injection, cicatrisation complète des lésions. Aucun accident depuis lors.

Wassermann. — 11 janvier 1922, $W=H^0$

24 février 1922, $W=H^0$

14 mai 1922, $W=H^3$

OBSERVATION XXIV *bis* (dossier 62-2)

C..., Elise, 22 ans.

8 décembre 1921. — Roséole datant de 15 jours. quelques éléments surélevés, desquamant légèrement. Prurit. Eruption siégeant sur la face et le tronc. Aux grandes lèvres, petites érosions arrondies, douloureuses, dont l'une est un peu indurée. Petits ganglions durs, indolores, aux deux aines. Céphalée nocturne. Amygdalite ; adénopathie cervicale.

Wassermann = H⁺.

Traitement. — Du 9 au 12 décembre, deux injections de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 10×2 = 0 gr. 20). Interruption du traitement pour mariage.

En janvier 1922, dix injections de dérivé bismutho-benzoïque sulfité 0 gr. 10×10 = 1 gr.).

Du 17 février au 12 mars, douze injections de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 10×12 = 1 gr. 20).

Résultats. — Les accidents se sont cicatrisés et ont disparu au cours de la 1^{re} série d'injections. Depuis lors pas d'accident.

Wassermann (voir la courbe)

9 décembre W=H₂

9 janvier W=H^o

24 février W=H₂

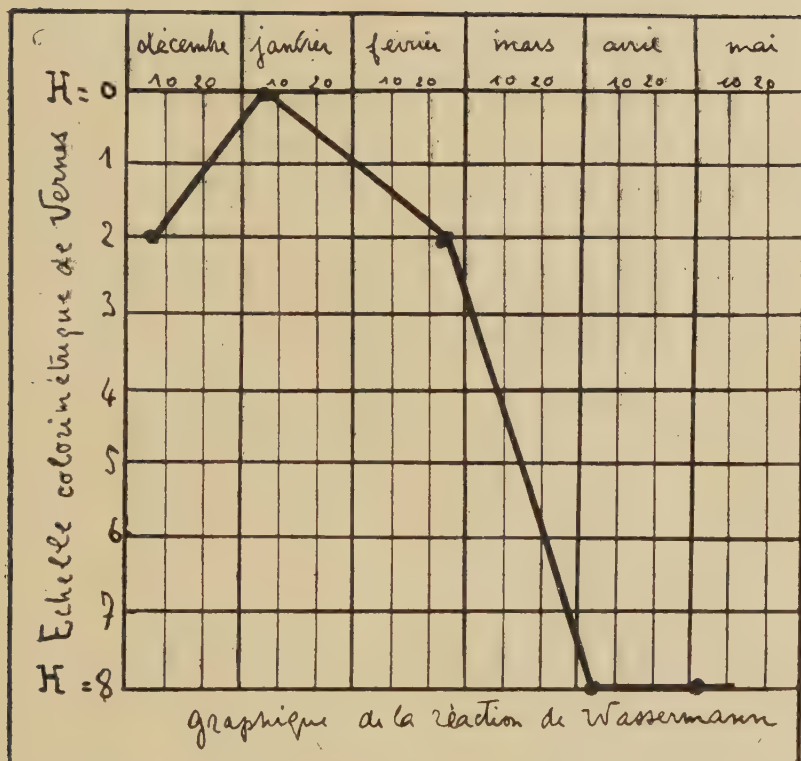
5 avril W=H₂

2 mai W=H₂

OBSERVATION XXV (dossier 62-19)

C..., Marie.

21 décembre 1921. — Roséole, datant de huit jours, siégeant au tronc et aux quatre membres. Chancre au



OBSERVATION XXIV bis

début de novembre. Plaques muqueuses sur l'amygdale droite, et sur la face interne de la petite lèvre droite. Syphilides papuleuses autour de la vulve. Cicatrice du chancre, encore indurée, sur la grande lèvre gauche. Ganglions inguinaux bilatéraux. Céphalée. Laryngite.

Traitement. — Du 23 décembre 1921 au 17 mai 1922, vingt-huit injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfaté (0 gr. $10 \times 28 = 2$ gr. 80).

Résultats. — Après la 9^e injection, les accidents avaient totalement disparu, même la laryngite.

Légère pigmentation grisâtre de la muqueuse buccale. Ulcérations au niveau des molaires cariées; elles se cicatrisent avec des soins plus minutieux, mais sans que le traitement soit interrompu.

Wassermann. — 22 décembre 1921, W=H₄
16 janvier 1922, W=H^o
15 mars 1922, W=H^s

OBSERVATION XXVI (dossier 62-20)

C..., Gustave.

27 janvier 1922. — Il y a 5 mois aurait eu un chancre nain non reconnu et non traité. Actuellement syphilides circinées sur le scrotum et la verge. Pléiades ganglionnaires inguinales.

Traitement. — Du 27 janvier au 3 février 1922, quatre injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfaté (gr. $10 \times 4 = 0$ gr. 40).

Résultats. — Dès la 2^e injection, on constate l'assèchement et l'affaissement des syphilides; le malade disparaît après la 4^e injection.

OBSERVATION XXVII (dossier 62-21)

G..., Marie.

25 octobre 1921. — Roséole discrète occupant l'abdomen, les cuisses, les fesses. Plaque muqueuse linguale. Chute des cheveux. La malade dit avoir remarqué, il y a un mois, la présence d'un petit « bouton » à la vulve, et d'autres plus petits aux lèvres (à l'examen il semble bien que le chancre siégeait sur la grande lèvre gauche). $W=H^o$

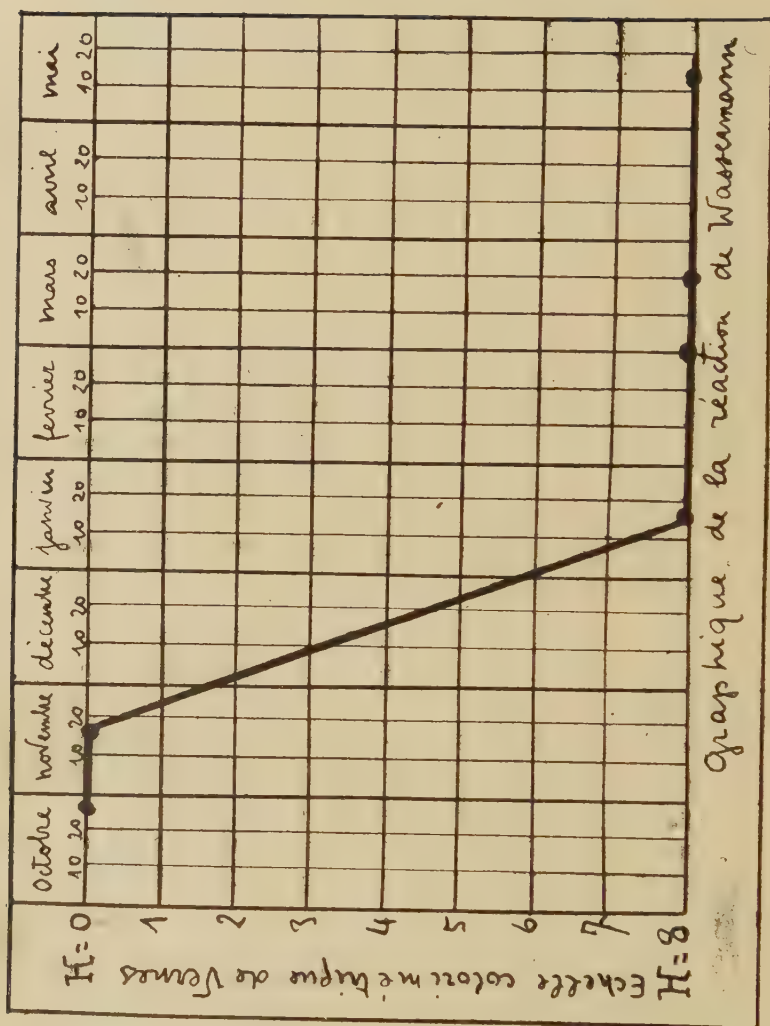
Traitement. — Du 30 octobre au 2 décembre 1921, neuf injections intra-musculaires de tartro-bismuthate (Trépol).

Du 15 décembre 1921 au 24 janvier 1922, dix-sept injections, intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 17 = 1$ gr. 70).

Du 20 mars au 12 mai, huit injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (série en cours).

Résultats. — Après la 1^{re} injection de Trépol, réaction d'Herxheimer : roséole nettement plus efflorescente et généralisée. Les jours suivants elle pâlit.

Le 5 novembre (après deux injections de Trépol; cinq jours après la première) la plaque muqueuse linguale a disparu, la roséole de même.



OBSERVATION XXVII

Après la 4^e injection de Trépol, les gencives deviennent douloureuses.

Le 25 novembre, après la 6^e injection de Trépol, on observe l'apparition de plaques muqueuses amygdaliennes.

Le 5 décembre, après la 9^e injection de Trépol, la gingivite devient intense, avec ulcérations autour des dents de sagesse, et dépôt bleuâtre. Le traitement au Trépol est suspendu.

Le 15 décembre, la stomatite ayant suffisamment régressé, le traitement est repris, mais cette fois au dérivé bismutho-benzoïque sulfité. Aucune manifestation de stomatite au cours d'une série de dix-sept injections. Aucun accident spécifique.

Au cours de la seconde série de dérivé bismutho-benzoïque sulfité, après la 2^e injection, la malade présente une réaction vive au niveau des gencives (pourtour des dents de sagesse), une pigmentation noirâtre de la face interne des joues, un peu de dysphagie. Ces symptômes disparaissent en trois jours; le traitement est continué.

Wassermann. — (voir le graphique)

28 octobre 1921, $W=H^0$
19 novembre 1921, $W=H^0$
16 janvier 1922, $W=H^s$
28 février 1922, $W=H^s$
20 mars 1922, $W=H^s$
15 mai 1922, $W=H^s$

OBSERVATION XXVIII (dossier 62-22)

M..., Raoul, 19 ans.

12 mars 1922. — Chancre induré de la lèvre inférieure, avec gros ganglion sous-angulo-maxillaire. Roséole généralisée.

Traitement. — Du 4 mars au 12 mai quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25). Traitement très irrégulier.

Résultats. — A la 5^e injection, le 18 mars, le chancre était cicatrisé, la roséole effacée. Le malade espère de plus en plus les dates de ses injections.

Le 10 mai, apparition de syphilides du scrotum et d'une roséole de retour. Deux jours après la roséole avait beaucoup diminué, la syphilide scrotale s'était eczématisée. Le 20 mai, roséole et syphilide avaient disparu. On continue le traitement.

OBSERVATION XXIX (dossier 62-24)

D..., Jeanne, 18 ans.

7 mars 1922. — Roséole. Syphilides ulcéreuses de la vulve. Adénite inguinale bilatérale. Pertes blanches abondantes; examen au spéculum rendu impossible par la douleur qu'il provoque. Wassermann=H°.

Traitement. — Du 7 mars au 15 avril 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité sulfité (0 gr. $10 \times 15 = 1$ gr. 50).

Résultats. — A la 4^e injection, le 16 mars, la roséole a disparu, les syphilides vulvaires sont très améliorées.

Le 23 mars, il ne reste qu'une syphilide papulo-érosive de la grande lèvre gauche et deux syphilides érosives de la petite lèvre.

Le 4 avril, les derniers accidents sont en voie de disparition.

Le 15 avril la malade ne présente plus aucun accident syphilitique.

Wassermann. — 7 mars, $W=H^0$
22 avril, $W=H^8$

OBSERVATION XXX (dossier 62-26)

R..., Zaïre, 24 ans.

8 Mars 1922. — Roséole couvrant le thorax, le dos, l'abdomen. Accident primaire passé inaperçu. Le mari présente également une roséole. Wassermann= H^0 .

Traitement. — Du 10 mars au 21 avril 1922, seize injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 16 = 1$ gr. 60).

Résultat. — Le 29 mars, après 7 injections, il ne restait qu'un léger reliquat d'éléments maculeux sur le thorax. Très légère stomatite n'empêchant pas de poursuivre régulièrement le traitement chez une malade présentant préalablement de la stomatite tartrique.

A la fin de la première série d'injections, il ne restait aucun accident syphilitique.

Wassermann. — 10 mars, $W=H^0$
29 avril, $W=H_0$

OBSERVATION XXXI (dossier 62-27)

F..., Marthe, 20 ans.

11 mars 1922. Reliquat de chancre induré vulvaire, avec adénopathie inguinale droite. Roséole discrète.

Traitement. — Du 11 mars au 21 avril 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 15 = 1$ gr. 50).

Résultats. — A la 3^e injection, la roséole a disparu, Depuis lors pas d'accidents.

OBSERVATION XXXII (dossier 62-28)

A..., Charles, 34 ans.

13 mars 1922. Il y a deux mois chancre probable de la verge. Actuellement roséole, adénopathie inguinale indolore, céphalée nocturne. Wassermann= H^0 .

Traitement. — Du 16 mars au 22 mai, vingt-sept injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 27 = 2$ gr. 70).

Résultats. — Le 31 mars, disparition de la céphalée nocturne et de la roséole. Ganglions presque disparus.

Wassermann. — 13 mars, $W = H^0$

28 avril, $W = H^5$

20 mai, $W = H^8$

OBSERVATION XXXIII (dossier 62-30)

M..., Gaston, 45 ans (mari de la malade : observation XXXIV).

13 mars 1922. Le malade se présente à la consultation

avec une éruption généralisée, formée d'éléments de types divers, papuleux, pustuleux, croûteux, certains à type varioloïde, siégeant en grand nombre sur le dos, la face, le front, le crâne, le cou. Cette éruption date d'un mois ; le malade a vu plusieurs médecins dont un, devant une telle éruption, a pu penser à la variole, dont aucun n'a fait le diagnostic de syphilis. A l'examen du malade on trouve un chancre de la verge, à base indurée, siégeant au niveau du frein, infecté secondairement, et dont le début remonte à quatre mois. Le malade présente de plus des ganglions epitrochléens roulant sous le doigt.

Le malade déclare que sa femme présente une éruption analogue à la sienne. Elle vint le lendemain à la consultation (voir observation XXXIV).

Traitement. — Du 15 mars au 8 mai 1922 quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïquesulfité (0 gr. 15 $\times$ 15 = 2 gr. 25).

Résultats. — Dès la seconde injection l'éruption avait changé d'aspect ; les éléments pustuleux s'étaient asséchés et affaissés, les éléments papuleux avaient pâli. Le chancre avait perdu son aspect inflammatoire.

A la 4^e injection, les éléments pustuleux étaient complètement cicatrisés, les éléments surélevés étaient complètement affaissés ; en somme l'éruption était cicatrisée ; il n'en restait que des cicatrices pigmentaires.

Le chancre était épidermisé.

Depuis lors le malade n'a plus présenté aucun accident syphilitique.

OBSERVATION XXXIV (dossier 62-34)

J..., Anna, 46 ans (femme du malade, observation XXXIII).

16 mars 1922. Depuis quinze jours, la malade présente une éruption d'aspect analogue à celle présentée par son mari, mais encore plus sévère. La face, le cuir chevelu, le thorax (en avant et en arrière), l'abdomen, les quatre membres sont couverts d'éléments papuleux, érosifs, croûteux, pustuleux varioliformes. Aux cuisses on remarque des éléments à type spécifique plus net : éléments papuleux à colerettes.

Il y a deux mois, la malade aurait eu un chancre induré de la vulve.

Quinze jours avant l'apparition de l'éruption, la malade a présenté durant quelques jours un état infectieux avec forte fièvre. Actuellement encore la malade se plaint de céphalée et d'une grande courbature générale.

Traitement. — Du 17 mars au 15 mai 1922, vingt-quatre injections intra-veineuses de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 24 = 2$ gr. 40).

Du 20 au 30 mai cinq injections intra-musculaires de dérivé bismuthobenzoïque sulfité (0 gr. $20 \times 5 = 1$ gr.).

Résultats. — L'éruption pâlit et sèche dès les premières injections intra-veineuses. Elle est cicatrisée le 15 avril 1922.

Le 22 avril, après quinze injections **intra-veineuses**, apparition d'une gomme volumineuse de la fesse droite, en imposant d'abord, par son aspect extérieur et sa réaction douloureuse, pour un abcès ; elle est incisée, mais on ne trouve qu'un tissu bourbillonneux caractéristique.

Les jours suivants, les injections intra-veineuses étant continuées, on voit apparaître des éléments cutanés analogues à ceux de l'éruption qui a amené la malade à l'hôpital.

La malade est alors mise au traitement par **voie intra-musculaire**.

Le 22 mai, après 2 injections intra-musculaires, tout est cicatrisé.

OBSERVATION XXXV (dossier 62-31)

C..., Georges, 22 ans.

15 mars 1922. Aurait eu un chancre induré du frein en janvier 1922, un mois après des rapports suspects ; à cette date le Wassermann aurait été positif.

Actuellement éruption papuleuse de la face ; érosions du frein, gros ganglion inguinal droit.

Traitement. — Du 15 mars au 20 avril 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25).

Résultats. — Le 29 mars, après sept injections, on note une diminution très nette de l'éruption papuleuse et des érosions de la verge.

Cicatrisation complète à la 10^e injection. Depuis lors aucun accident.

OBSERVATION XXXVI (dossier 62-32)

S..., Marie, 28 ans.

15 mars 1922. Aurait eu un chancre induré avec roséole et céphalée il y a trois ans ; traitée par 10 injections de novarsénobenzol. Aucun traitement depuis trois ans.

Actuellement syphilides circinées du dos. $W=H^s$

Traitement. — Du 15 mars au 8 mai 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25).

Résultats. — Le 29 mars, après 4 injections, les syphilides circinées du dos avaient complètement disparu. Depuis lors, pas d'accident.

OBSERVATION XXXVII (dossier 62-35)

B..., Yvonne, 16 ans.

Chancres de la petite lèvre droite en janvier 1922. Hospitalisée à Necker, puis à Saint-Antoine ; mise en observation mais non traitée. En même temps bubon de l'aîne droite.

Entre le 21 février à Broca. On constate une ulcération de la face interne de la petite lèvre droite, avec œdème de la grande lèvre droite et adénopathie inguinale bilatérale mais plus marquée à droite. $W=H^o$

Traitement. — Du 24 février au 31 mars 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 15 = 1$ gr. 50).

Du 15 avril au 15 mai 1922, seconde série de quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25).

Résultats. — Tout est cicatrisé le 5 mars après 4 injections.

Depuis lors aucun accident.

Wassermann. — 21 février, $W=H^o$

20 mai, $W=H^s$

OBSERVATION XXXVIII (dossier 62-36)

D..., Angèle, 29 ans.

23 février 1922. Venue à la consultation pour ulcération du gros orteil. On découvre à l'examen une roséole et de nombreuses plaques muqueuses érosives vulvaires. Accident primaire passé inaperçu.

Traitement. — Du 24 février au 1^{er} avril 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $10 \times 15 = 1$ gr. 50).

Résultats. — Le 3 mars, après 3 injections, tout est cicatrisé.

OBSERVATION XXXIX (dossier 62-57)

B..., Vincent, 25 ans.

18 avril 1922. Syphilis datant de deux ans : chancre induré de la verge à cette date. La première année le malade a eu 40 injections intra-musculaires de mercure. La deuxième année le malade ne s'est traité que par du mercure en pilules et potion. Depuis six mois, aucun traitement.

Actuellement : syphilides secondaires du gland, du prépuce, du scrotum. Plaques muqueuses du bord de la langue. Roséole de retour depuis 3 semaines.

Traitement. — Du 18 avril au 22 mai 1922, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. $15 \times 15 = 2$ gr. 25).

Résultats. — Roséole disparue à la 5^e injection. Sy-

philides et plaques muqueuses cicatrisées à la 7^e injection.

Wassermann. — 22 mai W=H^s

OBSERVATION XL (dossier 62-53)

C..., Marc, 29 ans.

11 avril 1922. Chancre de la marge de l'anus, apparu il y a 15 jours. Deux gros ganglions inguinaux indolores. Roséole très nette envahissant également le visage. Céphalée depuis huit jours.

Traitement. — Du 11 avril au 15 mai 1922, quinze injections **intra-veineuses** de dérivé bismutho-benzoïque (0 gr. 10×15=1 gr. 50).

Du 17 au 26 mai, cinq mai, cinq injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (série en cours).

Résultats. — Durant la 1^{re} série d'injections intra-veineuses on constate la cicatrisation du chancre, la disparition de la roséole et de la céphalée. Mais le 16 mai apparaît une roséole de retour. Le malade est mis alors au traitement par voie intra-musculaire. La roséole disparaît totalement après la 3^e injection.

Wassermann. — 20 mai, W=H^s

OBSERVATION XLI (dossier 62-60)

C..., Marie, 28 ans.

12 avril 1922. La malade se plaint d'une angine re-

belle, datant d'un mois et traitée jusqu'alors comme une affection aigüe. Il y a deux jours est apparue une roséole typique. Pas d'adénopathie. Céphalée.

Traitement. — Du 14 au 21 avril 1922, quatre injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 15×4=0 gr. 60).

Résultats. — Dès la 3 injection on constatait la disparition de la roséole et de l'angine, si bien qu'après la 4^e injection on ne revit pas la malade.

OBSERVATION XLII (dossier 46-65)

D..., Marc, 22 ans.

En décembre 1919 : chancre induré, adénopathie. Mis au traitement mixte : novarsénobenzol intra-veineux et cyanure.

En 1920 : aucun accident syphilitique.

Deux séries d'injections de cyanure W=H^s

En janvier, février 1921 : vingt injections de cyanure.

En mai : W=H^s

Le 26 mai 1921, apparition de plaques muqueuses amygdaliennes. Malade mis au novarsénobenzol sous-cutané ; du 1^{er} juin au 15 juillet : 4 gr. de novarsénobenzol. Du 20 août au 17 octobre 1921 : 7 gr. 25 de novar intra-veineux. Le malade ne présente plus d'accidents syphilitiques et le 28 novembre 1921, W=H^s. En décembre 1921, vingt injections de cyanure.

10 avril 1922. Le malade vient à la consultation, porteur d'une ulcération chancriforme de la verge, reposant sur une base indurée, peut-être dénaturée par l'application de pommades variées. Petite pléiade inguinale droite indolore. Plaques muqueuses amygdalien-

nes. Le malade a eu des rapports avec une malade hospitalisée à Saint-Louis pour roséole. L'aspect de l'ulcération chancriforme ainsi que l'adénopathie pourraient faire suspecter une réinfection.

Traitement. — Du 24 avril au 26 mars 1922, treize injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 15 $\times$ 13 = 1 gr. 95).

Résultats. — A la 2^e injection de dérivé bismutho-benzoïque l'accident chancriforme a disparu.

OBSERVATION XLIII (dossier 58-65)

G..., Caroline, 28 ans.

Entrée le 10 juin 1921 à Broca, la malade souffrait de la gorge depuis deux mois. Rougeur diffuse du voile et des piliers. Adénopathie sous-maxillaire bilatérale. Plaques de dépapillation linguale. Adénopathie inguinale bilatérale. Aurait eu précédemment des ulcérations vulvaires ayant duré deux mois. Pas d'accidents vulvaires actuellement. Céphalée. Chute des cheveux $W=H^3$. Pas d'albuminurie.

La malade est mise au traitement mixte de juin à septembre 1921 : elle reçoit 6 gr. 30 de novar intra-veineux et 0 gr. 20 de cyanure.

La malade est revue en décembre 1921 : Aucun accident cutané ; arthralgies multiples nocturnes. Pas d'albuminurie.

7 décembre 1921, $W=H^0$. La malade est mise au traitement mixte : novar intra-veineux et cyanure. Mais à la 4^e injection de novar, le 21 décembre, la malade présente de la fatigue générale, de l'angine légère avec

adénopathie sous-maxillaire douloureuse. On suspend le novar pendant quelques jours. Puis deux nouvelles injections de 0 gr. 45 et une de 0 gr. 60 sont faites. Mais le 21 janvier 1922 la malade doit être admise à l'hôpital : elle présente du subictère et de l'albuminurie massive.

En mars 1922, la malade n'a plus d'albuminurie, et son état général s'est amélioré ; elle ne se plaint que de dérobement des jambes. Elle est mise au traitement bismuthique.

Du 31 mars au 4 mai, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 15 $\times$ 15=2 gr. 25).

Résultats. — La malade a très bien toléré le traitement ; à aucun moment on n'a vu réapparaître l'albuminurie. Pas d'accidents syphilitiques. W=H^s

Cicatrisation d'accidents buccaux arsenio-mercurio-résistants

OBSERVATION XLIV

N..., Georges, 47 ans.

Septembre 1920. Trois chancres sous-préputiaux. Adénite inguinale. Tréponèmes à l'ultra-microscope. Malade mis au traitement mixte : cyanure et novar intra-veineux. Cicatrisation des chancres, mais érythè-

me, probablement d'origine arsenicale, et ictère au cours de la 1^{re} série de novar.

Février-mars 1921 : 0 gr. 20 de cyanure. Mai 1921 : syphilides ulcéreuses de l'aile droite du nez. Traitement à l'iodure et au cyanure, puis au novar sous-cutané (4 gr. 35, du 25 juillet au 5 novembre 1921). A la fin de cette série d'injections de novar sous-cutané, apparition de plaques muqueuses des lèvres et de la face dorsale de la langue ; l'examen à l'ultra-microscope révèle la présence de tréponèmes.

On associe au novar du sulfate de didyme, en alternant les injections. Amélioration mais non guérison des lésions buccales. Réapparition de l'érythème.

On cesse le novar et le didyme. Le malade est mis au traitement bismuthique.

Du 1^{er} février au 10 mars 1922, douze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 15 $\times$ 12 = 1 gr. 80).

A la 3^e injection, les lésions ont totalement disparu.

28 avril 1922. Réapparition des accidents buccaux. Reprise du traitement.

Du 28 avril au 26 mai, onze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 15 $\times$ 11 = 1 gr. 65).

A la 4^e injection, les accidents buccaux avaient de nouveau disparu. Pas d'accident depuis.

SYPHILIS TERTIAIRE

OBSERVATION XLV (dossier 63-14)

C..., Raoul, 41 ans.

En 1914 : chancre ; roséole ; plaques muqueuses buccales. Malade traité à Saint-Louis par du benzoate de mercure et de l'huile grise, puis par 12 injections de 606.

Aucun traitement en 1915, 1916, 1917.

En 1918 : syphilis du front ; accidents buccaux ; étourdissements ; dérobement des jambes. Malade traité à la Santé par 12 injections de galyl ; disparition des accidents.

19 janvier 1922. Le malade se présente à la consultation avec des syphilides du front et de la face, des syphilides de la verge ; de plus céphalée nocturne, insomnies, douleurs gastriques. Réflexes normaux. Pas de Romberg. Pas d'Argyll.

Traitement. — Du 21 janvier au 10 février 1922, dix injections de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr.10 $\times 10 = 1$ gr.).

Reprise du traitement le 7 mars ; le malade disparaît après la 5^e injection.

Résultats. — Au cours de la 1^{re} série, l'amélioration très sensible des troubles subjectifs ; cicatrisation des accidents cutanés. Le malade qui ne présentait plus d'accidents disparut après la 5^e injection de la 2^e série.

Wassermann. — 7 mars, W=H⁸ |

OBSERVATION XLVI (dossier 62-56)

L..., Eloi, 31 ans.

Chancre de l'amygdale en 1909. Roséole. Plaques muqueuses sur la verge. Traité alors par frictions mercurielles puis par 30 injections mercurielles intra-musculaires. Aucun traitement de 1910 à 1918.

Mars 1918 : Céphalée nocturne ; modification du caractère qui devient violent. Sensation de brouillard devant les yeux. Pas d'Argyll. Aucune lésion oculaire. Pas de Romberg. Réflexes normaux. $W=H^s$

Mis au traitement par le novarsénobenzol. Du 27 mars au 8 mai 1918 : 3 gr. 25 de novar.

De 1918 à 1922, pas de traitement.

12 avril 1922. Le malade se présente à la consultation avec une gomme ulcérée du poignet droit, de la taille d'une pièce de deux francs. Il est mis au traitement bismuthique.

Du 14 avril au 15 mai, quinze injections intra-musculaires de dérivé bismutho-benzoïque (0 gr. $20 \times 15 = 3$ gr.).

Résultats. — Cicatrisation complète de la gomme du poignet à la 12^e injection.

Wassermann. — 26 mai, $W=H^r$

Négativation d'un Wassermann résistant

OBSERVATION XLVII (dossier 48-01)

C..., Jeanne, 33 ans. (voir graphique).

Syphilis depuis 16 ans. A cette époque, chancre de la vulve ; roséole ; plaques muqueuses. Malade traitée alors à Saint-Louis par des injections intra-musculaires quotidiennes de mercure. Soignée pendant 2 ans.

Pas de traitement durant 12 ans.

Mars 1920 : la malade se plaint de nervosisme dant de quatre ans, avec troubles de la vue et de l'ouïe. Réflexes rotuliens très vifs. Ebauche de clonus du pied. Examen des yeux : inégalité pupillaire ; réflexes conservés ; décoloration légère des papilles. Pas de troubles de la musculature extrinsèque.

Mars 1920 : 0 gr. 20 de cyanure.

Juillet 1920 : 0 gr. 20 de cyanure.

Novembre 1920 : 5 gr. 40 de novar sous-cutané. En même temps injections de cyanure, suspendues à la onzième à cause de la stomatite.

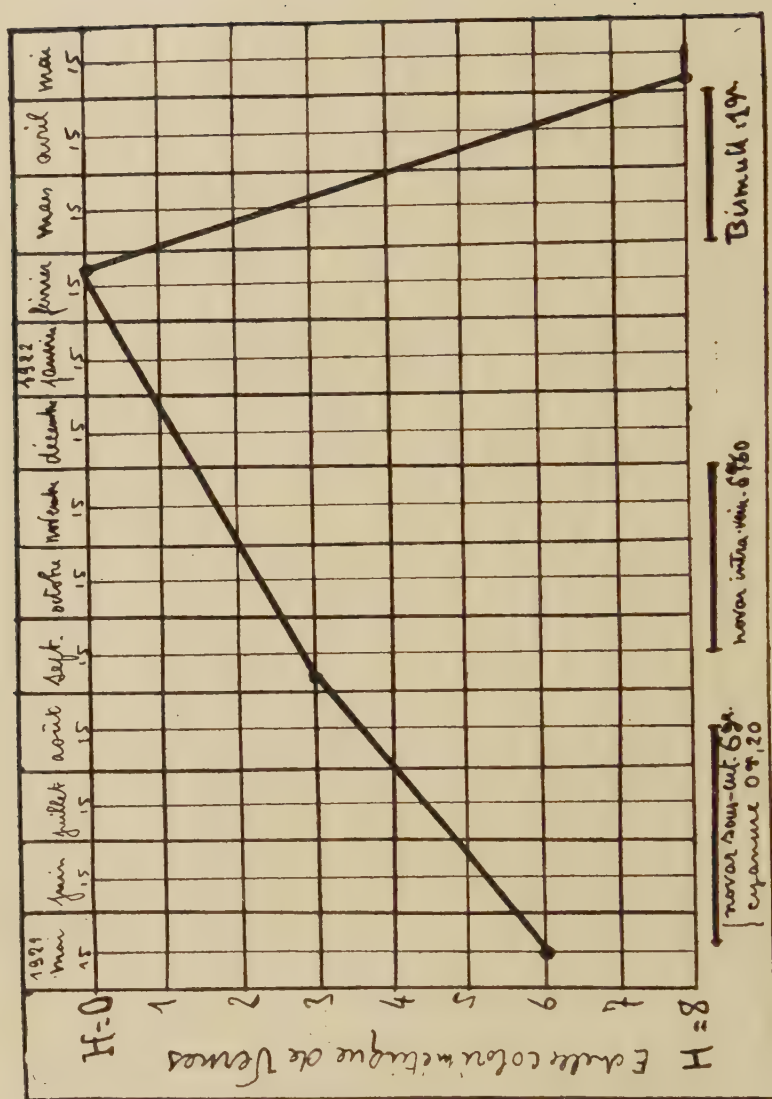
30 avril 1921 : 4 gr. 25 de novar sous-cutané et 0 gr. 20 de cyanure, W=H₂.

11 septembre 1921 : douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs. Céphalée. Le malade est mis au novar intra-veineux (5 gr. 60).

27 février 1922, W=H^o

En raison de ce Wassermann négatif, malgré des traitements arsénio-mercuriels répétés, le malade est mis au traitement bismuthique.

Du 6 mars au 28 avril 1922, dix injections intra-mus-



OBSERVATION XLVII

culaires de dérivé bismutho-benzoïque sulfité (0 gr. 10 $\times$ 10 = 1 gr.).

Résultats. — 5 mai, $W=H^+$

DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS SECONDAIRE

L'examen d'ensemble des trente observations de syphilis secondaire qui précèdent nous permet de faire les constatations suivantes :

Action sur la roséole. — La roséole pâlit en général dès la seconde injection ; elle a disparu, en moyenne, à la 3^e ou 4^e injection.

Action sur les accidents cutanés et muqueux. — Les plaques muqueuses, les syphilides de toutes espèces (pigmentaires, papuleuses, circinées, hypertrophiques, érosives, etc.) sont cicatrisées vers la 4^e ou 5^e injection en général, c'est-à-dire vers le 8^e ou 10^e jour.

Action sur la réaction de Wassermann. — La réaction de Wassermann est influencée de façon constante. La réaction franchement positive au début du traitement, devient partiellement positive à la fin de la première série et, en général, négative vers la fin de la série, dans un délai total de 40 jours à 2 mois (voir les graphiques).

L'observation XLVII relate le cas d'un malade qui présentait une réaction de Wassermann franchement positive (H°) le 27 février 1922, après plusieurs séries de novarsénobenzol et de cyanure. Dix injections intramusculaires (dose totale=1 gr.) de dérive bismuthobenzoïque sulfité ont suffi pour rendre franchement négative la réaction de Wassermann (5 mai 1922, W=H_s).

Récidives d'accidents secondaires. — Parmi les trente malades dont les observations précédent, trois ont présenté des récidives d'accidents secondaires (obs. XXVIII, XXXIV, XL).

Le malade de l'observation XXVIII était un malade très irrégulier. Le traitement commencé le 4 mars fut bien suivi (5 injections jusqu'au 18 mars, date où les accidents avaient disparu. Le malade, dès lors espaça de plus en plus les dates de ses injections. Le 10 mai, le malade n'avait reçu que cinq nouvelles injections en cinquante jours quand survinrent les syphilides scrotales et la roséole de retour. Le malade redevint régulier et les accidents disparurent.

La malade de l'observation XXXIV, atteinte de syphilis maligne avait été traitée au début par des injections **intra-veineuses**. Les quelques éléments qui apparurent par la suite disparurent par des injections intramusculaires.

Le malade de l'observation XL présentait des lésions traitées par voie intra-veineuse avant l'apparition d'une roséole de retour. Les injections intramusculaires firent cesser les accidents.

Ces deux observations confirment l'insuffisance du traitement par voie intra-veineuse.

Action sur la syphilis maligne. — Relevons trois cas de syphilis maligne précoce.

La malade de l'observation XIX présentait des lésions

ulcéreuses de la main gauche qui se cicatrisèrent en quinze jours, au cours de la 1^{re} série d'injections.

Le malade de l'observation XXXIII présentait des éléments pustuleux varioliformes sur le tronc et la tête. Ces éléments séchèrent dès la 2^e injection, et tout était cicatrisé à la 4^e injection.

La malade de l'observation XXXIV présentait une éruption analogue à celle de son mari, le malade de l'observation précédente, mais encore plus grave. L'éruption mit trois semaines à disparaître et quelques éléments récidivèrent ; mais nous avons vu qu'elle avait été traitée par voie intra-veineuse.

Action sur les accidents arsénio-mercurio-résistants. — Le malade de l'observation XLIV présentait, en janvier 1922, des accidents buccaux qui avaient résisté au traitement arsénical et mercuriel. Il fut mis le 1^{er} février au traitement par le bismuthobenzol. A la 3^e injection, les lésions avaient totalement disparu. Réapparues le 28 avril, elles disparurent à nouveau après quatre injections, et cette fois pour ne plus réapparaître jusqu'à présent.

Tolérance rénale. — La malade de l'observation XLIII avait présenté du subictère et de l'albuminurie massive au cours d'un traitement arsenical. Elle put être mise au traitement par le dérivé bismutho-benzoïque sulfité sans présenter de réaction au niveau de ses reins.

Stomatite bismuthique. — Sur trente malades, deux (obs. XXV, et XXX) ont présenté des réactions au niveau de la muqueuse buccale.

La malade de l'observation XXV a présenté au cours du traitement des ulcérations au niveau des molaires ; mais des soins plus minutieux les ont fait cicatriser,

sans qu'il soit utile d'interrompre le traitement..

La malade de l'observation XXX présentait, préalablement à tout traitement, de la stomatite tartrique ; il s'en est suivi au cours du traitement une légère réaction buccale qui n'a pas empêché de le poursuivre.

Il s'agit somme toute de réactions gingivales sans grande importance.

Malade traité successivement au trépol et au ditrioxybismuthobenzol sulfité. — La malade de l'observation XXVII, avait été mise au traitement par le trépol le 30 octobre 1921 pour des accidents secondaires. Ces accidents ont disparu à la 2^e injection de trépol. Mais à la 4^e injection les gencives sont devenues douloureuses. Le 25 novembre, après la 6 injection, on observe l'apparition de plaques muqueuses amygdaliennes. A la 9^e injection la gingivite devient intense avec ulcération autour des dents de sagesse. Le traitement au trépol est suspendu.

Le 15 décembre, la stomatite ayant guéri, le traitement est repris mais cette fois au dérivé bismuthobenzoïque sulfité. On peut faire 17 injections, sans réaction buccale, ni accidents syphilitiques.

Au cours d'une seconde série d'injections de dérivé bismuthobenzoïque sulfité, la malade présente une réaction inflammatoire au pourtour des dents de sagesse et un peu de dysphagie. Mais ces symptômes disparaissent en 3 jours et le traitement est repris ensuite.

Cette observation montre que le dérivé bismuthobenzoïque sulfité a une tendance beaucoup moindre à provoquer de la stomatite que le tartro-bismuthate.

Syphilis tertiaire

Nous avons donné deux observations de syphilis tertiaire.

Le malade de l'observation XLV présentait en janvier 1922 des syphilides du front et de la face, des syphilides de la verge, de la céphalée nocturne avec insomnies, des douleurs gastriques ; sa syphilis datait de 1914. Tous les accidents ont disparu au cours d'une première série de dix injections de dérivé bismuthobenzoïque sulfité.

Le malade de l'observation XLIV présentait une gomme ulcérée du poignet en avril 1922. Il n'avait pas suivi de traitement depuis 3 ans. Sa gomme fut complètement cicatrisée à la 12^e injection.

CONCLUSIONS

I. — Le bismuth a une action spécifique antisyphilitique qui peut être comparée à celle des arséniobenzènes et à celle du mercure.

II. — Les injections intra-musculaires de sels solubles, peu toxiques et non caustiques, constituent, en règle générale, une méthode d'élection.

a) On évite ainsi les phénomènes de choc que provoquent les injections intra-veineuses.

b) On évite les inconvénients des sels insolubles : accidents immédiats (embolies), complications locales (infiltration, enkystement, nodosités), accidents tardifs (libération subite dans l'organisme de doses accumulées du produit injecté).

c) L'action d'un produit injecté dans le tissu musculaire est plus lente, plus régulière, plus profonde que par voie intra-veineuse.

III. — Le dérivé benzoïque du bismuth additionné de sulfite, étudié dans ce travail, produit soluble, non caustique, à faible toxicité, unit les avantages du bismuth à ceux de la méthode précitée.

IV. — Ce dérivé benzoïque sulfité a d'ailleurs fait ses preuves cliniques :

a) Les tréponèmes disparaissent en 24 à 48 heures des lésions ouvertes.

b) Les accidents primaires, secondaires et tertiaires sont rapidement cicatrisés.

c) La réaction de Wassermann reste négative ou le redevient.

d) La stomatite, inconvénient grave de la plupart des thérapeutiques bismuthiques, est pratiquement négligeable avec son emploi à doses moyennes.

V. — Le bismuth est encore trop nouveau venu en thérapeutique antisyphilitique pour qu'un jugement définitif soit porté à son égard. Les arséno-benzènes eux-mêmes, après une carrière de quinze ans, restent encore très discutés. Toutefois les débuts du bismuth sont assez encourageants pour qu'il soit légitime d'en poursuivre l'étude.

A Paris, ce 30 mai 1922.

Vu, le Président :

ACHARD.

Vu, le Doyen :

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. BALZER. --- Expériences sur la toxicité du bismuth. Société de Biologie. 27 juillet 1889.
2. R. SAUTON et ROBERT. --- Annales de l'Institut Pasteur, Tome XXX. page 261.
3. SAZERAC et LEVADITI. --- Traitement de la Syphilis par le bismuth. C. R. Académie des Sciences, T. CLXXII, page 1392, 1921.
4. SAZERAC et LEVADITI. --- Traitement de la Syphilis par le bismuth. C. R. Académie des Sciences, T. CLXXIII, page 338, 1921.
5. SAZERAC et LEVADITI. --- C. R. Société de Biologie, T. LXXXV, page 182.
6. SAZERAC et LEVADITI. --- Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. Annales de l'Institut Pasteur, T. XXXVI, page 1.

7. L. FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. Annales de l'Institut Pasteur, T. XXXVI, page 14.
8. L. FOURNIER et GUÉNOT. — C. R. Académie des Sciences, T. CLXXIII, page 674.
9. L. FOURNIER et GUÉNOT. — Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans la syphilis. Société de Biologie, 13 mai 1922.
10. L. FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. Journal de médecine et de chirurgie, de Lucas Championnière, T. VIII, page 305, 10 mai 1922.
11. A. MARIE et FOURCADE. — Traitement des syphilis nerveuses par le tartro-bismuthate de soude et de potasse. Annales de l'Institut Pasteur, T. XXXVI, page 34.
12. R. AZOULAY. — Stomatite bismuthique. Presse médicale, 15 février 1922.
13. EMERY et MORIN. — Le bismuth détrônera-t-il le mercure et l'arsenic. La Clinique, janvier 1922.
14. R. AZOULAY. — Un cas de syphilis maligne traitée par l'iodo-bismuthate de quinine. Buletin Soc. de dermatologie, 1922, n° 2, page 57.

15. L. BROCCQ. — Réflexions d'un praticien à propos du traitement de la syphilis, Presse Médicale, 17 mai 1922.
16. E. JANSELME, CHEVALLIER POMARET, etc. — Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. Bulletin de la Soc. de dermatologie, 1922, n°1, page 13.
17. MILIAN et PÉRIN. — Stomatite bismuthique. Bulletin de la Soc. de dermatologie, 1922, n°1, page 7.
18. HUDELO et BORDET. — Stomatite bismuthique. Bulletin de la Soc. de dermatologie, 1922, n°1, page 10.
19. M. CARLE. — A propos des traitements par les sels de bismuth. Bulletin de la Soc. de dermatologie, 1922, n° 3, page 113.
20. H. GRENET et H. DROUIN. — Sur un composé bismuthique de la série aromatique et son activité thérapeutique. Académie des Sciences, 27 fév. 1922.
21. La revue L'HOPITAL. — Nos interviews : la syphilis, avril 1921.
22. H. GRENET, H. DROUIN et L. RICHON. — Sur l'emploi d'un composé bismuthique de la série aromatique en thérapeutique antisiphilitique. Académie de médecine, 13 juin 1922.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	8
CHAPITRE I. — Historique de la bismutho-thérapie dans la syphilis	10
CHAPITRE II. — Etude chimique et physiologique du dérivé bismutho-benzoïque sulfité :	
A. Propriétés chimiques et physiques.....	15
B. Toxicité expérimentale.....	16
C. Tolérance générale.....	19
D. Tolérance locale.....	21
E. Elimination	22
CHAPITRE III. — Application pratique du dérivé bismutho-benzoïque sulfité dans le traitement de la syphilis :	
A. Avantages de la voie intra-musculaire....	25
B. Avantages et inconvénients du dérivé bismutho-benzoïque sulfité	30
C. Mode d'emploi et posologie	33
CHAPITRE IV. — Application clinique du dérivé bismutho-benzoïque sulfité dans le traitement de la syphilis primaire	36
Observations	37
Discussion	47
CHAPITRE V. — Application clinique du dérivé bismutho-benzoïque sulfité dans le traitement des syphilis secondaire et tertiaire.	
Observations	50
Discussion	84
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	91

